

文献汇编 DOCUMENTATION

neuropad®

欧米诺康汗印法与糖尿病

一种创新的糖尿病神经病变检测手段



neuropad[®]

Screening for “at-risk” feet is the job of all of those caring for people with Diabetes.⁴⁸



Diagnostic test for sudomotor dysfunction and early detection of diabetic foot syndrome, diabetic neuropathy^{51,52,54}

Included in Toronto consensus panel on diabetic neuropathy latest recommendation
Published: Diabetes - Metabolism and Reviews, Diabetes Metab Res Rev 2011

欧米诺康的临床应用

		
		
10分钟时胶带完全变成粉红色，表明当前的皮肤状况与保护功能正常。应在专业医生指导下，每六个月使用欧米诺康进行一次常规的足部检查和测试	10分钟时胶带部分变成粉红色或成红/蓝的杂色，则表明足底皮肤的弹性不足。以上的结果表明患者可能有糖尿病自主与外周神经病变的早期症状，应结合专业医生的检查与评估，使用欧米诺康进行至少6个月一次的检测。	10分钟时胶带保持蓝色，足部防护功能已经受损（排汗功能故障）。皮肤（过于）干燥，缺乏弹性和力度弹性不足。这些结果表明已经发生糖尿病自主与外周神经病变，应让专业医生进行进一步的检查和评估。

欧米诺康检测方法：把一片粘性反应垫贴在足底大脚趾对下球状部位（如图）。若该处皮肤较硬，贴在小脚趾下球状部位的皮肤上亦可。在测试中，要将脚抬起确保欧米诺康不与外部水分接触。

测试时间为10分钟，欧米诺康诊断周围神经病变的敏感性为94.4%，特异性为69.7%。

延长检测时间（10分钟以上）会增加欧米诺康检测的特异性。

目 录

第一章	综 述
1-2	糖尿病综合征——糖尿病足
3-6	欧米诺康汗印检测方法
7-10	使用欧米诺康作为糖尿病神经病变诊断工具的原理（专家报告）
11-19	Benefits and Contribution of neuropad® to Diabetes Management 欧米诺对糖尿病控制的意义和贡献 Reinhard Zick 教授，第40届慕尼黑欧洲糖尿病研究协会 年会——糖尿病自主神经病变：最新的临床发现及见解
20-25	Reproducibility of the New Indicator Test for Sudomotor Function (Neuropad)in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Short Communication 诊断2型糖尿病患者排汗功能的新型膏贴（欧米诺康）可重复性评估报告

第二章	欧米诺康对糖尿病足溃疡风险的预测价值
26-28	欧米诺汗印法对糖尿病足溃疡发生风险的预测价值
29-30	Pravention des diabetischen Fubsyndroms 糖尿病足综合症的防治 Reinhard Zick 教授
31-37	Screening for the High—risk Foot of Ulcration:Tests of Somatic and Autonomic Nerve Function 高风险足部溃疡的筛查：躯体神经和自主神经机能检验
38-41	Early detection of peripheral diabetic neuropathy Meusurement of perspiration in the diabetic foot 糖尿病周围神经病变的早期检测——糖尿病足泌汗功能评估
42-44	The moisture Status of the Feet Assessed by the Visual Test Neuropad correlates with foot Ulceration in Diabetes Diabetes Care publish Ahead of print,published online February 11,2010 欧米诺测试的糖尿病患者足部皮肤湿润程度与足部溃疡发生相关
45-47	糖尿病足部汗腺分泌功能与周围神经病变及周围血管病变的关系

第三章	欧米诺康对糖尿病周围神经病变早期诊断价值
48-50	泌汗功能检测对糖尿病周围神经病变的早期诊断价值
51-53	欧米诺汗印法诊断糖尿病自主神经病变
54-56	欧米诺汗印法对糖尿病周围神经病变的早期诊断意义初探
57-61	Evaluation of a New Indicator Test for Sudomotor Function (Neuropad) in the Diagnosis of Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients 检测排汗功能的新型诊断膏贴【Neuropad(欧米诺康)】 用于诊断II型糖尿病患者周围神经病变的效果评估
62-68	Diagnosis of Diabetic Neuropathy Using Simple Somatic and a New Autonomic(Neuropad)Tests in the Clinical Practice The modified Neuropathy Disability Score and the new patients according to their general risk profile and can be used for complex evaluation of diabetic somatic and autonomic neuropathy 临床使用简单的肢体和自主神经测试(欧米诺)诊断糖尿病神经病变—修正的神经病变障碍指数和新型排汗功能测试欧米诺根据患者的风险情况进行分类,并可用于糖尿病肢体和自主神经病变评估
69-73	A Prospective study on the use of the Indicator Test Neuropad for the Early Diagnosis of Peripheral Neuropathy in type 2 Diabetes 二型糖尿病周围神经病变早期诊断欧米诺®检验的应用前瞻性研究

第四章	欧米诺康在糖尿病心血管病变、视网膜病变、肾病等方面的临床应用
74-76	二型糖尿病患者足部自主神经功能与糖尿病肾病关系的研究
77-79	老年糖尿病肾病对患者足部神经泌汗功能的影像
80-82	糖尿病足部自主神经病变与糖尿病视网膜病变的关系探讨
83-85	二型糖尿病足部自主神经病变与血尿酸水平的关系研究
86-88	二型糖尿病足部自主神经病变与C肽水平的相关性研究

89-91	二型糖尿病足部自主神经功能与下肢动脉血管病变相关性的研究
92-93	欧米诺诊断膏贴在糖耐量低及初诊2型糖尿病自主神经病变早期诊断中的应用价值
94-95	二型糖尿病周围神经病变与糖化血红蛋白及C肽的相关性研究

第五章	欧米诺康在糖尿病治疗疗效方面的应用
96-97	欧米诺汗印法对肿瘤多汗症的疗效观察
98-100	不同剂量弥可保治疗糖尿病足部自主神经病变疗效观察
101-102	血糖控制对糖尿病神经病变的影响
103-106	显微手术进行糖尿病周围神经病变神经松解30例

第六章	欧米诺康与其他神经病变检测手段的比较（10g尼龙丝、震动感觉阈值、温度检测、肌电图、角膜共焦显微镜、皮肤活检、免疫组织化学、影像分辨、心血管反射实验、DNS评分法、MNSI评分法、神经传导检测等）
107-112	Sensitivity and specificity of a new indicator test(Neuropad)for the Diagnosis of Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic patients : a comparison with clinical examination and nerve conduction study 欧米诺用于2型糖尿病患者周围神经病变的敏感性和特异性：与一般临床检查和神经传导测试的比较
113-115	50例2型糖尿病欧米诺贴膏与周围神经传导速度检查的对比分析
116-118	汉族2型糖尿病人群中新型足贴欧米诺与震动感觉阈值检查相关性研究
119	A comparison of the new indicator test for sudomotor function (Neuropad)with the vibration perception threshold and the clinical examination in the diagnosis of peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes. 2型糖尿病患者周围神经病变的诊断中泌汗功能检测方法欧米诺指示剂与震动感觉阈值和临床检测的对比

120	Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy 欧米诺作为糖尿病自主神经和感觉运动神经的诊断手段
121-125	The Neuropad test:a visual indicator tset for human diabetic neuropahy 欧米诺测试：人类糖尿病神经病变的可视化诊断膏贴
126	Neuropad and corneal confocal microscopy :new indicators for human diabetic neuropathy EASD(欧洲糖尿病研究学会第)第25届年会摘要1112 欧米诺与角膜公胶显微镜：人类糖尿病神经病变的新型诊断手段
127-130	排汗神经功能检测在2型糖尿病患者自主神经病变评估中的作用
131-133	欧米诺汗印法早期检测糖尿病神经病变

第七章	欧米诺康对糖尿病周围神经病变筛查分级标准研究
134-139	Accuracy of the Neuropad Test for the Diagnosis of Distal Symmetric polyneuropathy in Type 2 Diabetes 二型糖尿病肢体末端对称多发神经病变诊断欧米诺检测的精确度
140	Use of the new indicator test (neuropad)for the assessment of the staged severity of neuropathy in type 2 diabetic patients 新型诊断膏贴（欧米诺康）对诊断二型糖尿病患者神经病变严重性的作用
141	The New indicator test (neuropad)a valuable diagnostic tool for small_fiber impairment in patients with type 2diabetes 新型指示剂（欧米诺康）：二型糖尿病患者小纤维神经损伤有价值的诊断工具
142-145	简短标题：评估神经病变程度的技术膏贴 简报：利用新型欧米诺康®指示膏贴评估2型糖尿病患者神经病变的阶段严重性
146-150	新型欧米诺康®指示膏贴与2型糖尿病汉族神经病变的临床和生理学诊断的相关性

第八章	欧米诺康（Neuropad®）国外文献索引
------------	------------------------------



欧米诺康

检测

认识问题的重要性！

全球有 4.25 亿糖尿病患者，预计到 2045 年将达到 6.29 亿。我国是全球糖尿病人数最多的国家，2017 年糖尿病人数为 1.14 亿，预计到 2045 年将达到 1.5 亿左右。据估计 20% 的糖尿病患者会出现足部溃疡。

糖尿病神经病变

糖尿病足综合症

糖尿病足是糖尿病患者住院的主要原因。有糖尿病足的患者 20%-50% 会导致截肢，感染是截肢的主要原因，但是感染只是并发症，并非糖尿病患者足部溃疡的致因。^{3,4,5}

糖尿病神经病变是最常见的糖尿病并发症^{6, 8}。

糖尿病患者排汗功能异常是由糖尿病神经病变引起的，会导致糖尿病足部病变，增加足部发生溃疡的风险。^{6, 8, 7, 8}

足部有溃疡风险

糖尿病综合症—糖尿病足

糖尿病足 足部溃疡因素

欧米诺康

检测



- 周围血管疾病
周围血管疾病导致缺血

足部血管



- 糖尿病周围神经病变
周围交感神经功能损伤导致排汗异常和皮肤干裂

神经纤维

皮肤干裂



- 糖尿病周围神经病变
周围躯体神经病变 (Peripheral Somatic Neuropathy)
影响感觉功能导致足部失去知觉
周围血管疾病导致缺血

神经纤维

足部疼痛和/或无知觉

足部有溃疡风险

欧米诺康汗印检测方法



欧米诺康

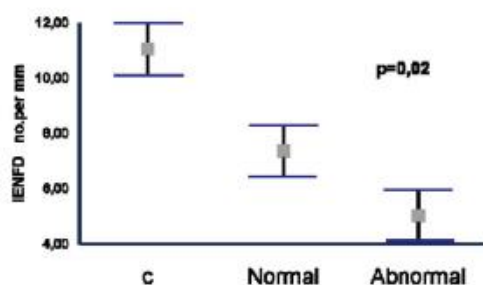
检测

✓欧米诺康测试能验证排汗功能障碍。^{1,2,8}

欧米诺测试是标准化的诊断工具，其含有特定的专利配方，能简单快捷诊断足部皮肤的湿度。

欧米诺检测结果能为足部皮肤湿度偏低以及皮肤干燥严重性提供证据。糖尿病患者皮肤干燥的主因是由糖尿病神经病变引起的排汗减少。^{3,4,8}

✓所有经过欧米诺检测结果为异常的糖尿病患者足部已发生结构性失神经支配。⁹



欧米诺测试与足背部皮肤活检的相对性研究显示，与欧米诺测试结果为正常的糖尿病患者以及对照组相比，所有欧米诺测试结果为异常的糖尿病患者均已经出现失神经支配。⁹

足部有溃疡风险



欧米诺康

检测

✓欧米诺康检测结果为异常的糖尿病患者发生足部溃疡风险更高。⁹

研究显示糖尿病患者欧米诺康检测结果为异常与足部溃疡相关。

该研究包括 379 名糖尿病患者。足部溃疡患者会患更多类型的周围神经病变，且欧米诺康检测结果为异常的几率更高。

多元统计分析显示欧米诺康检测结果为异常的糖尿病患者与欧米诺检测结果为正常的患者相比，发生足部溃疡的几率要高出 16 倍。

多元逻辑回归分析显示足部溃疡的研究参数相关性（比值比，95%CI）

	比值比	95%CI	P 值
模型 1 VPT (≥ 25 vs < 25)	11.91	6.03-21.86	< 0.001
模型 2 NDS (≥ 6 vs < 6)	6.70	3.31-13.35	< 0.001
模型 3 单丝尼龙针分数 (<3 vs >3)	6.75	3.27-13.95	< 0.001
模型 4 欧米诺检测结果（异常 nv 正常）	16.28	6.27-38.24	< 0.001

足部有溃疡风险



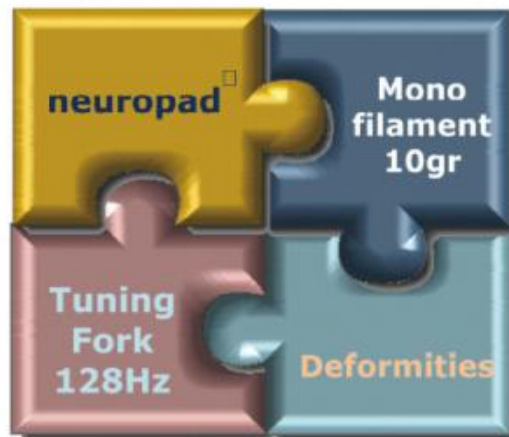
创新独特标准化诊断工具，完善糖尿病足检测方法，是唯一对排汗功能障碍进行记录的测试。^{3,10}

欧米诺康

检测

欧米诺检测

单丝尼龙针 10g



音叉 128Hz

外观缺损变形

足部有溃疡风险



对糖尿病足部综合症的并发症进行正确的早期诊断，以及对具有足部溃疡风险的糖尿病患者进行教育，可以降低 70% 的截肢发生率。^{5, 10}

欧米诺康

检测

“欧米诺康的特异性常常比敏感性低的原因是，有三分之一的糖尿病神经病变临床检查为阴性的患者而欧米诺康检测结果为异常。这个结果归因于在常规临床症状变为阳性前，欧米诺康检测依据可以进行早期诊断神经病变。”¹

- 临床神经病变诊断为阴性的患者，使用欧米诺康检测为阳性，极大地预示着以后会发展为临床神经病变检测阳性。
- 使用欧米诺康进行排汗功能障碍诊断为糖尿病神经病变早期诊断提供了途径。

患者组	有临床神经病变的患者 5 年后第二次检查	没有临床神经病变的患者 5 年后第二次检查	NDS 第一次检查	NDS 第二次检查	P 值
第一次欧米诺康检查正常 (n=70)	2 (2.86%)	68	2.97 ± 0.72	4.23 ± 0.99	p < 0.001
第一次欧米诺康检查异常	10 (25.65%)	29	3.39 ± 0.91	4.63 ± 1.33	p < 0.001

足部有溃疡风险



对糖尿病足部综合症的并发症进行正确的早期诊断，以及对具有足部溃疡风险的糖尿病患者进行教育，可以降低 70% 的截肢发生率。^{5, 10}

欧米诺康

检测

“欧米诺康的特异性常常比敏感性低的原因是，有三分之一的糖尿病神经病变临床检查为阴性的患者而欧米诺康检测结果为异常。这个结果归因于在常规临床症状变为阳性前，欧米诺康检测依据可以进行早期诊断神经病变。”¹

- 临床神经病变诊断为阴性的患者，使用欧米诺康检测为阳性，极大地预示着以后会发展为临床神经病变检测阳性。
- 使用欧米诺康进行排汗功能障碍诊断为糖尿病神经病变早期诊断提供了途径。

患者组	有临床神经病变的患者 5 年后第二次检查	没有临床神经病变的患者 5 年后第二次检查	NDS 第一次检查	NDS 第二次检查	P 值
第一次欧米诺康检查正常 (n=70)	2 (2.86%)	68	2.97 ± 0.72	4.23 ± 0.99	p < 0.001
第一次欧米诺康检查异常	10 (25.65%)	29	3.39 ± 0.91	4.63 ± 1.33	p < 0.001

足部有溃疡风险

使用欧米诺作为糖尿病神经病变诊断工具的原理

专家报告

总结

自主神经病变和感觉神经病变是逐渐进展的糖尿病并发症。心血管自主神经病变是一种严重的并发症，它使糖尿病患者死亡率增加了五倍。感觉神经障碍导致感觉减退，它被视为导致足部溃疡的最重要原因，超过 80% 的下肢截肢前发生过下肢溃疡。与非糖尿病患者相比，糖尿病患者下肢截肢率要高 15—45 倍。及早在亚临床期诊断出神经病变是预防截肢的关键。根据圣安东尼奥共识宣言（San Antonio Consensus Statement），心血管自主神经测试和排汗控制测试作为标准的无创性自主神经功能测试，应该推广应用。欧米诺是一种快速、客观、简单、安全及经济的检测排汗异常方法。近临床研究表明，欧米诺和其他自主神经和肢体神经功能测试显著相关。欧米诺已被建议作为一种简单的检测工具，用于诊断周围神经病变高危患者。欧米诺可以提高患者对神经病变和足部并发症的警觉性，并将成为糖尿病患者与其糖尿病病情判定的重要相关生理指标。

介绍

糖尿病是最危险的全球非传染性流行病之一。2 型糖尿病的发病率和血糖调节受损（空腹血糖受损，IFG 和糖耐量受损，IGT）正日渐上升^[1, 2, 3]。

“昏迷的时代已经被并发症的时代所取代”（The era of coma has given way to the era of complications）——这是著名的 E.P. Joslin 教授在 1927 年说的话，在现在这句话的含意就更加真切了。事实上，自从临床应用胰岛素以来，糖尿病患者的生存和生活质量已被微血管与大血管并发症所操控。

2 型糖尿病在当今被视为“无声的杀手”，这用于形容糖尿病神经病变病例尤为合适。在过去二十年，人们已经认识到神经病变对于临床和预后的重要性，但是，神经病变作为内科医学和神经学的临界领域学科仍未得到重视。

自主神经病变——心血管疾病风险的标志

心脏自主神经病变是一种严重的并发症，它使糖尿病患者死亡率增加了 5 倍。死亡率高可能和无症状心肌梗塞、心律失常、心血管、循环呼吸系统不稳定以及其它未明的病因有关^[4, 5]。由副交感神经损伤引起的静息心动过速可能是其中最早的征兆之一。与自主功能障碍相关的典型体征包括运动耐受力下降、直立性低血压、静息或运动时心功能减退。严重的自主神经病变可能是导致自发呼吸停止和不明原因猝死的原因，这些事件在糖尿病患者中并不少见^[4, 5]。根据对糖尿病患者进行的大型研究 EURODIAB IDDM Complications Study，糖尿病人群自

主神经病变与心血管风险因素增加相关，这与心血管疾病人群的研究相似^[6]，这些结论也被 EURODIAB Prospective Complications Study 证实^[7]。自主和感觉神经障碍和心血管风险因素的关系即使在新确诊的 1 型糖尿病患者中也同样存在^[8]。

自主神经病变引起的致残率与死亡率大部分与心血管自主神经病变有关系^[4-5-9-10-11]。但是，其他自主神经病变所致的胃肠道、生殖泌尿和排汗异常也很重要^[12]。汗腺神经病变会导致皮肤干燥，这对生活质量造成极为不良的影响。更重要的是，干燥皮肤会形成皲裂，令感染更容易往深层组织发展。

感觉神经病变-糖尿病足部并发症的主要发病因素

导致感觉减退的感觉神经障碍被视为导致足部溃疡最重要的原因^[13]。超过 80% 的下肢截肢前发生过下肢溃疡，足部溃疡是西方国家许多糖尿病患者住院的最普遍原因。与非糖尿病患者相比，糖尿病患者下肢截肢率要高 15—45 倍^[14]。各前瞻性研究结果均表明，周围神经病变与预后不佳及生活质量严重受影响有关^[15-16]。EURODIAB IDDM Complications Study 的数据表明周围神经病变还与心血管风险因素相关^[17]，这些结果也被前瞻性研究证实^[18]。

最新确诊的糖尿病和 IGT 神经病变

神经病变通常被称为糖尿病晚期并发症。但是，自主神经病变和肢体神经病变即使在新确诊的糖尿病患者和 IGT 患者都可能存在。

用于神经病变的花费

根据 NEURODIAB 工作小组的建议(ESDA 糖尿病神经病变研究小组)，神经病变晚期并发症、足部溃疡和截肢产生的费用和其余的糖尿病治疗费用相当^[22]。最新报道显示，在美国，与糖尿病神经病变相关的费用每年达到 137 亿美元，这个数字占糖尿病直接医疗费用的 27%^[23]。糖尿病足导致的截肢每次直接费用在 3 万—6 万美元^[24]。而神经病变所致的过早死亡、患病期间和康复期所产生的间接费用比直接费用还要高。

截肢：可以预防的并发症？

"把足部放在首位，预防截肢"——这是 2005 年世界糖尿病日的口号。世界上平均每 30 秒就有一条腿由于糖尿病而被截掉，70% 的下肢截肢发生在糖尿病患者身上^[24]。大部分截肢都始于足部溃疡。糖尿病患者 6 个人中有 1 个在其一生中会发生足部溃疡。每年全世界有 400 万人发生足部溃疡。在绝大部分情况下，糖尿病足部溃疡和截肢都是可以避免的，特别是在部分源于神经性的足部溃疡。

据估计, 高于 49%—85% 的截肢可以避免的^[24]。

现在, 由于神经病变被视为糖尿病足部并发症的主要致病因素, 及早在亚临床期诊断出神经病变是预防截肢的关键。

神经病变的诊断

感觉和自主神经病变是逐渐进展的糖尿病并发症, 且均与预后不佳相关^[4, 5, 10-15, 16]。因此, 自主神经病变和感觉神经病变的早期诊断具有极重要的意义。

感觉神经功能

用于感觉神经障碍的诊断仪器, 有简单快捷的筛选测试, 如 Semmes-Weinstein 单丝尼龙针^[25]和 128 Hz Rydel-Seiffer 音叉^[26], 也有高度精密的测试方法, 如使用 Neurometer®来测定电流感知阈值 (CPT)^[27]以及使用热感分析器 (TSA-II, Medoc) 和振动感觉分析器 (VSA-3000, Medoc)^[28]评估对冷、热和振动的感知度。

心血管自主功能

自主神经功能的诊断主要建立在圣安东尼奥共识宣言 (San Antonio Consensus Statement) 确立其地位的基础上, 再由美国糖尿病协会和美国神经学会^[29]对其加以研究发展的。根据圣安东尼奥共识宣言, 心律控制测试、血压控制测试和排汗控制测试作为标准的无创性测试, 应该推广使用^[29]。经证明, 这些测试作为一个整体可提供全面的自主神经系统状况信息。其它的自主功能测试, 如胃肠道、生殖泌尿障碍等测试可以测试自主神经系统的特定部分。自主功能测试的 3 种方法, 加上心律测试和血压控制, 这 5 个测试被作为心血管自主功能的标准测试广泛应用 (被称为 Ewing's battery of tests, ²⁹⁻³⁰)。

在心血管自主功能的 5 个标准测试中, 对深呼吸、站立和 Valsalva manoeuvre 的心律变异性反应主要是评估副交感神经功能, 而对站立和双手持续紧握的血压反应主要反映交感神经功能。这 5 个测试已经过验证、可靠且可重复性强, 互相相关, 且与周围肢体神经功能测试相关, 具有预后价值^[29]。事实上, 我们在自主神经病变预后不佳方面的知识是建立在这 5 个广泛使用的心血管标准反应测试基础上的。然而, 这 5 个测试也有其缺点和局限性。首先, 进行这些测试需要很多时间。进行 5 项测试共需 20 分钟。此外, 还需要医务人员进行。病人会被送往实验室, 得出结果后还需重新回头咨询糖尿病专家--这个过程也很耗费时间。

排汗功能

有意思的是, 排汗功能测试作为圣安东尼奥共识宣言确立的标准自主功能测试的方法, 并没有得到广泛使用。虽然目前已有许多排汗测试方法, 如定量轴突反射排汗测试 (quantitative sudomotor axon reflex test)^[31], 和 1947 年开始使用的温度调节汗液测试 (thermoregulatory sweat tests)^[32], 这些测试都没有被广泛

接受。许多现有的排汗测试都很花时间、昂贵且需要高技术医务人员在特定的实验室进行操作，而所有这些缺点在欧米诺检测都是没有的。

最近出版的大量数据显示，糖尿病患者周围神经病变仍是一种人们认识不足的并发症⁽³³⁾。部分 GOAL A1C 研究公开，发现使用简单无创方法测试糖尿病神经病变发病率，结果显示发病率增加了一倍多。

欧米诺

欧米诺检测方法快捷、客观、简单、安全且经济实惠，可用于检测足底排汗紊乱，排汗紊乱是排汗功能障碍的一个指征。欧米诺诊断膏贴的原理是特定加密化学配方在接触到足部汗液后，会发生从蓝色到粉红色的变化。膏贴变成粉红色显示足部正常，维持蓝色不变即是足部健康状况异常——这种情况的出现是由于足底缺乏正常的汗液分泌。

大量的临床研究显示，欧米诺颜色平均变化时间在三组受测人群差异显著：健康对照组、无神经病变糖尿病患者组和有神经病变糖尿病患者组⁽³⁴⁾。测试还发现了一部分亚群体，他们用标准诊断工具测试显示没有神经病变（单丝尼龙针、音叉及振动计），但使用欧米诺测试显示已有排汗异常和发生自主神经病变⁽³⁴⁾。这些资料表明，在糖尿病发展过程中细小纤维神经病变发生如排汗异常可能先于大纤维神经病变。

进一步研究显示，欧米诺和其他更精密、昂贵和耗时的排汗异常测试具有显著相关性⁽³⁵⁻³⁶⁾。

在一个对 104 名 2 型糖尿病周围神经病变患者进行的比较研究中，71 名患者患有周围神经病变（68.3%）⁽³⁷⁾。使用欧米诺进行排汗异常测试，发现 94.4% 的周围神经病变患者有排汗异常，而只有 30.3% 的无周围神经病变患者有排汗异常（ $p=0.0001$ ）。与糖尿病神经病变指数相比，欧米诺诊断周围神经病变的敏感性为 94.4%，特异性为 69.7%⁽³⁷⁾。研究得出结论，欧米诺适用于作为自主神经病变检测工具，应该使用欧米诺识别发现“高危”人群。

Pananas 等人评估了欧米诺诊断 2 型糖尿病患者排汗功能的可重复性，结果显示该诊断膏贴的可重复性极高⁽⁴⁰⁾。

糖尿病并发症包括神经病变的出现和发展都受到血糖控制的操控^(4-5, 10-11)。与这个话题相关的最新证据来自 EURODIAB Prospective Complications Study⁽⁷⁻¹⁸⁾。使用欧米诺可以及早在亚临床期发现自主神经病变，这也使早期干预控制血糖回复正常成为可能。

有效的糖尿病处理与患者合作性密切相关。欧米诺是首创诊断糖尿病神经病变的工具，患者可以自行进行检测。这可以提高患者对神经病变和足部并发症的警觉性，同时还成为糖尿病患者与其糖尿病病情判定的重要相关生理指标。

糖尿病足自主神经病变与糖尿病足综合症的
早期诊断膏贴

欧米诺对糖尿病控制的意义和贡献

**“我坚信欧米诺早期诊断膏贴
打开了一道通往未来科技的大门。”**

Reinhard Zick 教授，第 40 届慕尼黑欧洲糖尿病研究协会年会—糖尿病自主神经病变：最新的临床发现及见解

www.neuropad.com

欧洲糖尿病研究协会年会—2005 年 9 月 10-15 日在雅典召开

2005 年-糖尿病足国际年

欧米诺——有效控制糖尿病综合症的革新性产品

欧米诺——糖尿病足自主神经病变和糖尿病足部综合症的早期诊断膏贴，由世界权威的糖尿病和神经学专家研究开发，提供了有效控制糖尿病的创新途径。在临床实践中，欧米诺展现了一种快速、客观、简易、安全及经济的检测足底排汗紊乱的新方法，足底排汗紊乱是自主神经病变或排汗功能异常的表现。

欧米诺早期诊断膏贴的使用方法，是把欧米诺粘性反应垫贴于大脚趾下球状部位，观察膏贴发生由蓝色到粉红色颜色变化。检测结果取决于膏贴由蓝色到粉红色的颜色变化时间。

欧米诺颜色变化标准

- 10分钟内反应垫由蓝色完全变成粉红色，表明足部自主神经属正常。
- 10分钟内反应垫呈粉红和蓝色杂色变化，表明糖尿病足部已有神经病变征兆，应采取积极预防措施，防止周边神经病变进一步恶化。
- 10分钟内不变色表明足部健康状况异常，已发生糖尿病足综合症

欧米诺对糖尿病控制的意义和贡献

当今，神经病变被认为是糖尿病最主要的综合症之一。良好的血糖值控制、体力活动、健康饮食、病人教育和糖尿病足部的日常护理检查是减少糖尿病患者神经病变综合症发病率的决定性因素。

这些因素也是全面预防糖尿病综合症不可缺少的组成部分，是有效治疗糖尿病的基石。



- 欧米诺早期诊断膏贴展现了一种快速、客观、简易、安全及经济的检测足部自主神经病变及糖尿病综合症的新方法，神经病变是经常被忽略和低估的糖尿病综合症。
- 早期检测出仍具有可逆性的神经病变是有效控制糖尿病的重要部分，欧米诺能及时检测出有潜在发生糖尿病足综合症的人群。
- 体力活动通常认为是有效治疗糖尿病的重要因素。早期诊断出具有潜在发生足部综合症人群，提供了及早进行体育锻炼，保持身体灵活性

的机会。

- 自主神经病变最主要的成因是血糖值控制较差，除了控制血糖，目前没有任何有数据支持的对糖尿病神经病变的治疗方法。糖尿病控制和综合试验（DCCT）结果说明了维持良好血糖值控制的人群神经病变的机率将减少 60%。使用欧米诺早期检测足部自主性神经病变，可以进行早期干预和确保及早采取血糖值控制措施。
- 采取预防措施和教育病人仍然是最好的方法。欧米诺早期诊断膏贴——能诊断出有潜在发病的人群，以便在综合症发生前及早采取预防措施和教育病人。
- 适合进行自我检测。欧米诺具有快速、使用简易，可视和客观的特点，适合病人进行自我检测和跟踪，帮助病人在心理上把糖尿病控制与足部护理两个概念结合起来。

确诊具糖尿病足综合症潜在发病人群的重要性

糖尿病足国际工作小组的指导方针中说明，足部问题和溃疡是可以预防和避免的糖尿病综合症。预防的第一步是确诊潜在发病的人群。欧米诺早期诊断膏贴——能有效的检测出糖尿病足部综合症潜在发病的糖尿病人群的诊断产品——现在已经可以在各大医院进行检测了。

神经病变——一种花费大且致命的糖尿病综合症

糖尿病自主性神经病变是一种隐性的糖尿病综合症，会长期潜在发展。它可以影响从胃肠系统到皮肤的身体任何器官。它影响日常生活活动的能力，降低生命质量，增加死亡的危险。糖尿病自主性神经病变也是糖尿病治疗费用的一个主要部分。

一项近期的研究表明，在美国，1 型与 2 型的糖尿病神经性病变的总共花费估计达到每年 137 亿美元。糖尿病患者的神经性病变发生率将近 50%，因此对患者的及早进行诊断是谨慎且节省费用的做法。早期诊断潜在发病的人群能及时采取措施预防、治疗及教育患者，避免神经性病变综合症发生。

早期诊断是预防的重点

医疗保健系统通常只针对有明显症状的疾病，这种做法经证实，会给患糖尿病足疾病的人造成很大损失。神经性病变患者通常是没有明显征兆的，因此，患者的综合症难以发现，或被保健专家所低估。

欧米诺早期诊断测试，是糖尿病控制的有效部分。为保健专家提供了简单、方便、安全和客观的方法，对神经性病变进行常规检测，并避免因未被发现的足部综合症而招致的严重后果。

使用欧米诺早期检测足部自主神经病变和糖尿病足综合症

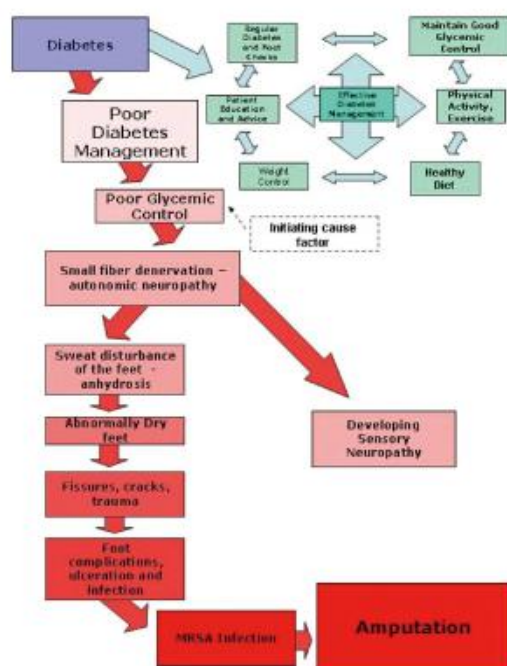


图 3：糖尿病控制的要素

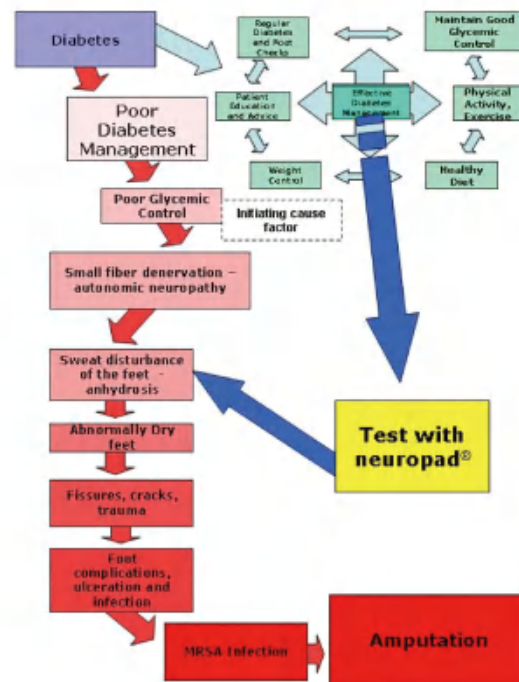
神经病变是 I 型和 II 型糖尿病患者由身体下肢末端小纤维神经开始的常见的综合症。随着患糖尿病时间的延长，神经病变会逐渐向上发展。

这种糖尿病引起的下肢末端变化的症状是由于足部汗液分泌紊乱引起的皮肤干燥。由于汗液分泌紊乱引起的水分缺失同时也是糖尿病自主神经病变或糖尿病排汗功能失调的典型症状。

到目前为止，大 A 纤维神经仍然是定义周边神经病变的重点；这是忽略小 C 纤维神经包括约 70% 的周边神经。汗腺的小纤维去神经造成足部无法排汗及皮肤干燥，皮肤随之出现裂缝，容易发展产生溃疡。据此，要格外注意对于下肢端排汗紊乱的人群的足部护理。

小纤维神经病变是有征兆的，但使用目前的标准检测方法无法发现。自主神经病变由于没有被发现，可能导致发展成严重的综合症，包括下肢端溃疡和截肢。糖尿病自主神经病变占了糖尿病患者花费的很大比重。

早期检测可以有效控制糖尿病



自主性神经病变的早期检测

测能及时预防慢性综合症，同时采取有效控制糖尿病的措施。

- 良好的血糖值控制
- 足够的体力活动和运动
- 健康饮食
- 有效控制体重
- 对病人教育和提供建议
- 糖尿病和足部常规检查

最近的发现表明及时检测和采取措施可以延缓甚至逆转自主神经病变发展。

图 4: 早期检测可以有效控制糖尿病。

保持良好的血糖值控制，进行体力活动和运动是有效控制糖尿病不可缺少的组成部分

糖尿病自主神经病变最重要的诱发因素是血糖值控制较差，患糖尿病时间长，年龄增长，女性以及体重指数高。加强血糖值控制对预防糖尿病自主性神经病变和延缓病情发展很关键。控制好血糖值将是确诊糖尿病自主神经病变的首选疗法。

临床研究表明只要处理适当，很多糖尿病综合症，如足部问题及截肢，都可以避免、延缓或逆转治愈。体力活动及运动、控制体重及健康饮食对有效控制血糖值和治疗糖尿病具有关键意义。

基于体力活动对治疗糖尿病重要性的认识，要求有一种方法可以早期检测潜在患足部综合症的人们。早期鉴别出那些潜在患病的人们，能使人们及早采取措施，进行体育锻炼，保持身体灵活性，这是有效控制糖尿病的重点。

使用欧米诺测试

最近的临床研究发现表明糖尿病患病时间是小纤维神经病变严重程度的重要影响因素。在一个关于排汗功能异常的欧米诺的临床评估中也表明，排汗功能异常的频率与严重程度也跟糖尿病患病时间有密切关系。

建议Ⅱ型糖尿病患者要从糖尿病确诊开始使用欧米诺，Ⅰ型糖尿病则要在确诊 5 年后使用欧米诺。此后再根据糖尿病专家建议进行欧米诺常规性检查。



粉红色 = 正常结果 — 每年做两次欧米诺检测。



蓝色/红色 杂色结果 = 潜在发病危险 — 需继续每年做两次欧米诺检测跟踪病情。



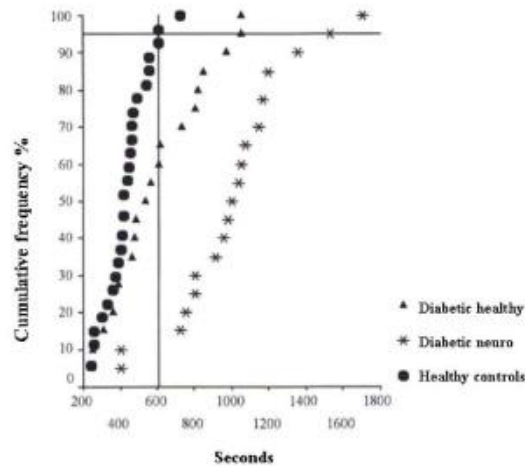
蓝色 = 健康状况异常 — 需要进一步检查与治疗。

其他排汗功能异常的检测方法的相关性、敏感率及准确性

欧米诺的临床发现表明欧米诺与其他更加复杂、高成本和耗时间的排汗功能异常检测方法具有显著相关性。临床发现也表明欧米诺在 10 分钟内检测糖尿病足自主神经病变的敏感率和准确性达到 98%。

欧米诺临床评估中值得注意的是，自主神经排汗功能异常表现在排汗紊乱的现象，使用欧米诺检测，发现大量使用目前检测方法确定为健康的人群都出现了这种症状。

为什么是 10 分钟？



欧米诺早期诊断测试临床研究确定：以 10 分钟或 600 秒钟作为评定结果的临界点。统计数据表明，正常人使用欧米诺在 10 分钟内颜色会由蓝色变成粉红色的概率为 98%。排除了皮肤干燥的原因，变色时间大于 10 分钟，则表明足部已经发生自主神经病变。

神经病变未被诊断出来——发展成糖尿病综合症的诱发因素

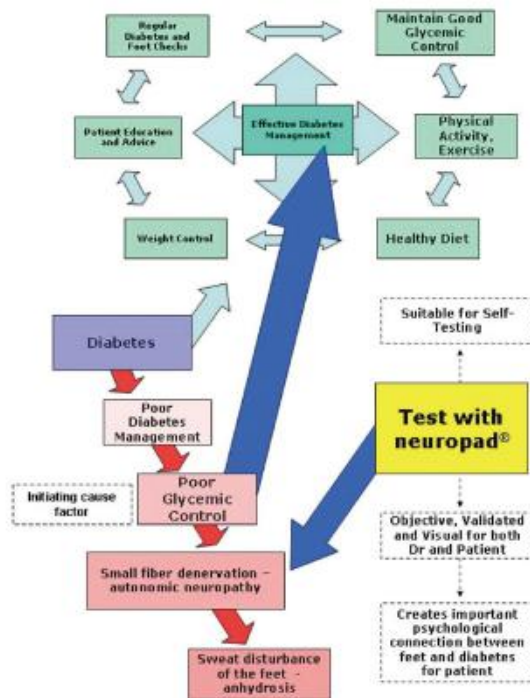
小纤维神经病变会早期发生且通常没有明显的神经损害症状，GOAL A1C 研究（研究对象包括 14000 名患者），重点指出了一些医生没有办法诊断出早期神经病变。医生不能发现神经病变的几率高达 95%。

76% 的大纤维神经病变患者都患有小纤维神经病变，但是，小纤维神经病变通常都会被人忽略。想象一下由神经病变引起的糖尿病综合症的严重后果。这个研究得出的结论迫切要求对医生进行神经病变的教育，尤其是小神经病变。要帮助这些医生早期诊断出小纤维神经病变，现在出现了一种简单而客观的早期诊断膏贴——欧米诺。

采取预防措施和病人教育仍旧是最好的治疗方法

采取预防措施和教育病人仍旧是治疗神经性病变综合症和减少截肢率的最好方法。欧米诺能早期检测潜在患病的人群，使人们能立即采取预防和治疗，同时也在综合症发生前促使病人得到相关指导。

欧米诺——有效控制糖尿病的方法



- 是检测足部自主神经病变和糖尿病足部综合症的简单、安全、快速、客观和经济的方法。
- 欧米诺早期检测青贴能及时检测出潜在发生糖尿病足部综合症患病的人群。
- 检测出潜在发生糖尿病足部综合症的人群能保证人们及时采取措施保持身体灵活性。
- 使用欧米诺早期检测足部自主神经病变，可以早期介入和采取措施控制血糖值。
- 欧米诺早期检测出潜在发生糖尿病足部综合症的人群，使人们能立即采取预防和治疗，同时也在综合症发生前促使病人得到相关指导。
- 欧米诺测试快速、简易、灵活和客观，适合病人进行自我检测及跟踪。

使用欧米诺——
完全有可能有效控制糖尿病足部综合症！

References

1. Zick, R., Schaeper, T., & Deeters, U. (2003). Measurement of perspiration in the diabetic foot. *Klinikerzt*, 32 (8), 192-194.
2. Schaeper, T., (2004). Test for autonomic neuropathy in the diabetic foot. Published Doctoral Thesis, Hanover Medical University.
3. Papanas, N., Papatheodorou, K., Christakidis, D., Papazoglou, D., Giaasakis, G., Piperidou, H., Monastiriotis, H., & Maltezos, E. (2004). Evaluation of the new indicator plaster (neuropad®) in the diagnosis of peripheral neuropathy among type 2 diabetic patients. Poster 4th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, September 2-5 2004. Regensburg, Germany. Poster 41st EASD Annual Congress 5-9 September, Munich Germany. *Diabetologia*, 47(1), 364.
4. Guidelines from the International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot: Amsterdam, 1999.
5. World Health Organisation, Action Now, 2004.
6. Vinik, A., & Erbas, T. (2001). Recognising and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 68, 928-944.
7. Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Eaton, S., Ward, J., Manes, C., Ionescu-Tirgoviste, C., Witte, D., & Fuller, J. (2005). Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *The New England Journal of Medicine*, 352, 341-50.
8. Vinik, A. (2003). Management of neuropathy and foot problems in diabetic patients. *Clinical Cornerstone*, 5(2), 38-55.
9. Gordon, A., Oglesby, A., Scuffham, P., Tobian, J., & Shearer, A. (2003). The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the U.S. *Diabetes Care*, 26, 1790-1795.
10. Foster, A., & Edmonds, M. (2001). An overview of foot disease in patients with diabetes. *Nursing Standard*, 16 (12), 45-52.
11. Pittenger, G., Madhumita, R., Niculina, I., McNulty, P., Baher, B., & Vinik, A. (2004). Intraepidermal nerve fibers are indicators of small fibers in both diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care*, 27(8), 1974-1979.
12. Quattrini, C., Jeziorska, M., & Malik, R. (2004). Small fiber neuropathy in diabetes: clinical consequence and assessment. *Lower Extremity Wounds*, 3, 16-21.
13. Vinik, A. (2003). The skin as a window into diabetic neuropathy. Summary from 18th International Diabetes Federation Congress, Paris; 13th Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD, and 6th Diabetic Neuropathy Satellite Symposium, St Malo. <http://www.medscape.com/viewarticle/462876?src=search>, Medscape from WebMD.
14. Papanas, N. (2004). Sudomotor function is associated with duration of type 2 diabetes mellitus. Presentation at Symposium on Autonomic Neuropathy of the Diabetic Foot: recent clinical findings and outlook. 41st EASD Annual Congress 5-9 September, Munich Germany.
15. Zick, R. (2004). Investigating the dryness of the skin in diabetic foot syndrome using neuropad®, flat electrode- and selective hidrometry. Presentation at Symposium on Autonomic Neuropathy of the Diabetic Foot: recent clinical findings and outlook. 41st EASD Annual Congress 5-9 September, Munich Germany.
16. Herman, W., & Kennedy, L. (2003). Physician perception of neuropathy in a large type 2 diabetes population (GOAL A1C study) confirms under diagnosis of neuropathy in everyday clinical practice. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress; August 24-29, 2003; Paris, France. Abstract 198.

(译件)

本文发表在 *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113: 577-581

诊断 2 型糖尿病患者排汗功能的新型膏贴（欧米诺） 可重复性评估报告

N. Papanas, K. Papatheodorou, D. Papazoglou, D. Christakidis, C. Monastiriotis, E. Maltezos

摘要

本研究的目的是评估用于 2 型糖尿病患者排汗功能诊断的新型膏贴（欧米诺）的可重复性。本研究包括 142 名 2 型糖尿病患者（70 名男性），平均年龄 67.3 ± 7.6 岁，平均糖尿病病程 14.2 ± 6.3 年。排汗功能通过诊断膏贴的颜色变化时间决定。每个患者接受两次检查。并且对 60 名患者（35 名排汗功能异常患者，25 名无排汗功能异常患者）进行观察者间差异检查。检查显示，在右脚，第一次（ 910.7 ± 431.6 秒）和第二次（ 935.8 ± 440.1 秒）检查膏贴颜色完全变化的时间高度显著相关（ $r=0.91, p=0.001$ ）；在左脚，第一次（ 911.6 ± 430.3 秒）和第二次（ 940.5 ± 441.2 秒）检查膏贴颜色完全变化的时间也呈高度显著相关（ $r=0.89, p=0.001$ ）。膏贴的重复性在有排汗功能异常的患者（ $p=0.001$ ）和无排汗功能异常的患者（ $p=0.001$ ）中都非常高。两次排汗功能异常检查的一致性达 98%。观察者间重复性在有排汗功能异常和无排汗功能异常的群体间都很高（ $p=0.001$ ）。同一观察者差异系数和观察者间差异系数介于 4.1% 和 5.1% 之间。**结论：**这些结果显示诊断排汗功能的新型膏贴在有和无排汗功能损伤的 2 型糖尿病患者中重复性都很高。

关键词：糖尿病、糖尿病周围神经病变、糖尿病足、排汗功能异常

介绍

周围神经病变是高发的糖尿病并发症之一（La Cava, 2002; Perkins and Bril, 2003; Peteit and Upender, 2003; Duby et al., 2004; Boulton, 2004b）。这会导致足部溃疡并使死亡率大大升高（Boulton et al., 1998; Reiber et al., 1999; Boulton, 2004a; Boulton, 2004b; Edmonds, 2004）。排汗功能异常，即糖尿病足的汗液分泌减少是神经病变的现象，它使皮肤变得敏感，容易受伤，很大程度上成为足部溃疡的发病原因（Reiber et al., 1999; Low, 2003; Boulton, 2004a）。但是，排汗功能异常到目前为止仍是未被重视的糖尿病综合症。这是因为排汗测试太复杂了，难以应用到日常临床操作中（Low, 2003; Vinik et al., 2003）。

最近推出了一种新型诊断膏贴（欧米诺），可以根据膏贴颜色从蓝色到粉红色的变化简易检测汗腺分泌（Zick et al., 2003）。报告显示膏贴检测结果与周围神经病变严重程度相关性高（Papanas et al., 2005）。然而还没有该新型膏贴重复性的报告。所以，本研究的目的是评估该新型诊断膏贴用于诊断 2 型糖尿病患者排汗功能异常的重复性。

材料和方法

本研究包括 142 名 2 型糖尿病患者（70 名男性，72 名女性），平均年龄 67.3 ± 7.6 岁，平均糖尿病病程 14.2 ± 6.3 年。患者的选择来自希腊 Thrace 市 Dermocritus 大学二内科。该研究的进注：此文已发表在国际糖尿病杂志 *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 577-581

行得到公共伦理委员会批准以及所有患者的同意。

排汗功能异常通过新型诊断膏贴（欧米诺）（Zick et al., 2003; Papanas et al., 2005）进行评估。每个患者均由同一个医生进行2次分期检查。第一次检查，患者在脱下鞋袜后在室温（25℃）休息10分钟，然后医生把膏贴贴在双足底的跖骨头I/II部位，并记录膏贴颜色完全从蓝色到粉红色的变化时间（Papanas et al., 2005）。记录颜色变化时间以秒为单位，精确度10秒，膏贴颜色在600秒内完全发生变化被视为正常反应。膏贴颜色完全变化超过600秒即定义为排汗功能异常（Zick et al., 2003; Papanas et al., 2005）

为评估观察者间差异，60名患者（35名有排汗功能异常患者，25名无排汗功能异常患者）再由另外一名医师（KP）进行检查，他对前一名医师的检查结果毫不知情。两位医师的检查都在同一室内进行。

此外再选择20名患者（10名有排汗功能异常患者，10名无排汗功能异常患者），第一个医师给每人使用欧米诺10次，再由第二个医师使用欧米诺10次。然后，分别计算每位患者使用膏贴颜色完全变化的同一观察者和观察者间差异系数（CV%）。CV%通过此公式计算： $CV\% = SD/x \times 100$ （SD=标准差；x=测量平均值）。

排除标准为：年龄<17岁或>75岁，周围动脉闭塞疾病，其他潜在的神经病变致因（末期肾衰竭、酗酒、维生素B12缺失、恶疾），甲状腺疾病、药物（可能影响排汗的皮质类固醇、抗组胺剂和精神药物），周围神经损伤（外伤，plexus paresis，脊髓根压迫，疱疹，多发性神经根病），皮肤疾病（神经性皮炎，牛皮癣，硬皮病，金属过敏，雷诺氏综合症，多汗症，手足发绀）。

使用SPSS（社会科学统计包）进行统计分析。膏贴颜色完全变化时间是定量变量，呈正态分布。通过配对t检验比较每次检查颜色完全变化时间，以及两名医师分别进行检查膏贴颜色完全变化时间。数据通过平均数±标准差（ $\bar{x} \pm 1SD$ ）。统计显著性水平定义为5%（ $p < 0.05$ ）。

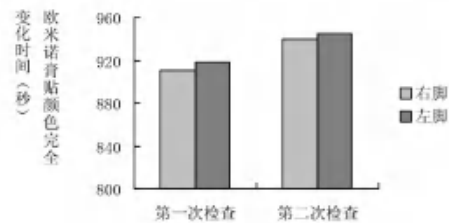


图1：膏贴颜色完全变化时间：右脚（第一次检查：910.7±431.6秒，第二此检查：935.8±440.1秒， $r=0.91$, $p=0.001$ ），左脚（第一次检查：911.6±430.3秒，第二此检查：940.5±441.2

注：此文已发表在国际糖尿病杂志 Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113: 577-581

秒, $r=0.89$, $p=0.001$)。每次检查, 膏贴颜色变化时间显示相关性高度显著 ($r=0.96$, $p=0.001$)

结果

在右脚, 第一次 (910.7 ± 431.6 秒) 和第二次 (935.8 ± 440.1 秒) 检查膏贴颜色完全变化时间高度显著相关 ($r=0.91$, $p=0.001$)。在左脚, 第一次 (911.6 ± 430.3 秒) 和第二次 (940.5 ± 441.2 秒) 检查膏贴颜色完全变化的时间也高度显著相关 ($r=0.89$, $p=0.001$)。每次检查, 两脚间膏贴颜色变化时间相关呈显著高度性 ($r=0.96$, $p=0.001$)。这些结果如图1所示。

进一步的分析还评估了有和无排汗功能异常的患者在左脚和右脚两次检查的膏贴颜色变化时间的相关性。结果如表1所示。

第一次检查142名患者中发现有101名患者 (71.1%) 有排汗功能异常, 第二次检查发现99名患者 (69.7%) 有排汗功能异常。因此, 两次排汗功能异常检查的一致性达98%。

分析显示两名观察者进行检查的膏贴颜色完全变化时间高度显著相关 ($p=0.001$)。这种相关性在有排汗功能异常和无排汗功能异常的患者中都表现出来, 如表2所示。第一名医师诊断60名患者中有35名发生排汗功能异常, 而第二名医师诊断为34名, 该两名医师的一致性达97.1%。

有排汗功能异常的患者, 同一观察者CV%为4.2%—5% (右脚), 和4.3%—4.9% (左脚); 观察者间CV为4.3%—4.9% (右脚), 和4.3%—4.9% (左脚) (表3)。对于无排汗功能异常的患者, 同一观察者CV%为4.1%—4.8% (右脚), 和4.1%—4.7% (左脚); 观察者间CV为4.3%—4.7% (右脚), 和4.2%—4.5% (左脚) (表3)。

表 1: 有或无排汗功能异常的患者两次检查膏贴 (欧米诺) 颜色完全变化时间

足部检查	颜色完全变化时间 (秒, 平均数±SD)		相关系数	P 值
	第一次检查	第二次检查		
右脚 (有排汗功能异常, n=101)	1160.8±241.5	1179.6±262.4	$r=0.91$	$p=0.001$
右脚 (无排汗功能异常, n=41)	327.8±117.6	343.1±120.1	$r=0.89$	$p=0.001$
左脚 (有排汗功能异常, n=101)	1161.4±245.1	1180.8±250.2	$r=0.9$	$p=0.001$
左脚 (无排汗功能异常, n=41)	326.7±115.9	344.9±117.8	$r=0.89$	$p=0.001$

注: 此文已发表在国际糖尿病杂志 Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113: 577-581

表 2: 2 名医师检查左脚和右脚膏贴（欧米诺）颜色完全变化时间

足部检查	颜色完全变化时间（秒，平均数±SD）		相关系数	P 值
	第一名医师	第二名医师		
右脚（总数，n=60）	880.7±351.5	900.6±376.5	r=0.9	p=0.001
右脚（有排汗功能异常，n=35）	1250.7±249.5	1269.8±255.8	r=0.91	p=0.001
右脚（无排汗功能异常，n=25）	300.9±120.5	316.7±116.7	r=0.9	p=0.001
左脚（总数，n=60）	877.3±358.3	902.3±360.1	r=0.92	p=0.001
左脚（有排汗功能异常，n=35）	1248.7±247.6	1271.2±230.1	r=0.89	p=0.001
左脚（无排汗功能异常，n=25）	301.8±111.5	317.4±121.3	r=0.92	p=0.001

讨论

本报告研究了用于2型糖尿病患者排汗功能诊断的新型膏贴（欧米诺）的可重复性。患者分2次拜访接受检查。每次检查记录膏贴从蓝色到粉红色完全变化时间（Papanas et al., 2005）。结果显示右脚在第一次和第二次膏贴颜色完全变化时间高度显著相关（ $r=0.91$, $p=0.001$ ）；左脚的检查结果相似。因此，该检查在双脚的重复性都很好。

进一步的分析检查了排汗功能异常对膏贴重复性的影响。在有排汗功能异常的患者（ $p=0.001$ ）和无排汗功能异常的患者（ $p=0.001$ ）每只脚，两次检查膏贴颜色完全变化的时间高度相关。因此，膏贴的可重复性不因排汗功能异常发生而改变。

第一次检查142名患者中发现有101名患者（71.1%）有排汗功能异常，第二此检查发现99名患者（69.7%）有排汗功能异常。这个发现与以前两个研究发现一致（Zick et al., 2003; Papanas et al., 2005）。两次检查排汗功能异常的一致性很高（98%）。因此，该膏贴是用于诊断排汗功能异常的可靠工具。

此外，两名观察者得出的膏贴颜色完全变化时间高度显著相关（ $p=0.001$ ）。该相关性在有排汗神经异常（ $p=0.001$ ）和无排汗神经异常患者（ $p=0.001$ ）检查中都表现出来。两名医师的排汗功能诊断一致性很高（97.1%）。因此，膏贴测试观察者间重复性很高，与是否有排汗功能异常无关。

同一观察者和观察者间差异系数（CV%）在排汗功能异常患者中为4.1%—5.1%，在无注：此文已发表在国际糖尿病杂志 *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 577-581

排汗功能异常患者中为4.1%—4.8%。差异系数好主要是由诊断膏贴的化学性质决定。事实上，蓝色Cobalt Chloride变成了粉红色Cobalt Chloride六水合物，终端产物很稳定，不会受光照或温度影响（Budavari et al., 1995; Young, 2003）。这种化学反应不需要患者或者检查人员的配合，这与一般临床检查和定量感觉测试形成了对比（Bax et al., 1996; Boulton, 2004b）。

表 3: 对有排汗功能异常的患者（1—10）和无排汗功能异常的患者（11—20）进行的同一观察者和观察者间 CV%

患者号	右脚 CV%			左脚 CV%		
	同一观察者		观察者间	同一观察者		观察者间
	第一次检查	第二次检查		第一次检查	第二次检查	
1	4.5%	4.6%	4.6%	4.3%	4.5%	4.4%
2	4.2%	4.4%	4.3%	4.5%	4.1%	4.3%
3	4.4%	4.3%	4.3%	4.5%	4.6%	4.6%
4	4.8%	4.6%	4.7%	4.8%	4.4%	4.6%
5	4.2%	4.6%	4.4%	4.4%	4.2%	4.3%
6	4.3%	4.7%	4.5%	4.6%	4.3%	4.4%
7	4.5%	4.7%	4.6%	5%	4.8%	4.9%
8	4.7%	5.1%	4.9%	4.8%	5%	4.9%
9	4.7%	4.3%	4.5%	4.6%	4.4%	4.5%
10	4.7%	4.4%	4.5%	4.3%	4.5%	4.8%
11	4.3%	4.6%	4.4%	4.6%	4.3%	4.4%
12	4.6%	4.8%	4.7%	4.7%	4.3%	4.5%
13	4.7%	4.5%	4.6%	4.3%	4.4%	4.4%
14	4.3%	4.4%	4.4%	4.4%	4.6%	4.5%
15	4.4%	4.1%	4.3%	4.3%	4.7%	4.5%
16	4.5%	4.7%	4.6%	4.6%	4.3%	4.5%
17	4.4%	4.6%	4.5%	4.5%	4.3%	4.4%
18	4.6%	4.5%	4.6%	4.3%	4.5%	4.4%
19	4.5%	4.2%	4.4%	4.1%	4.3%	4.2%
20	4.3%	4.3%	4.3%	4.2%	4.4%	4.3%

研究的临床发现显示新型诊断膏贴可作为诊断2型糖尿病患者排汗功能异常的可靠工具。我们之前已经证明膏贴在左脚和右脚都由很好的个体重复性（Papanas et al., 2005），本研究又再次显示了左脚和右脚的高度相关性（ $p=0.001$ ）。更重要的是，这是第一次关于膏贴；此文已发表在国际糖尿病杂志 Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113: 577-581

贴用于再次检查的高度重复性的有力证明。由于在评估糖尿病神经病变时诊断测试的可重复性非常重要,包括躯体和自主神经 (Valensi et al., 1993; Bax et al., 1996; Kempler, 2003), 本研究的发现对诊断膏贴用于排汗功能异常的检测的应用具有重要作用。排汗功能的准确评估与圣安东尼奥共识关于糖尿病神经病变的建议一致,共识把排汗功能检查纳入神经病变的整体评估项目内 (美国糖尿病学会和美国神经学会, 1998)。由于膏贴重复性高,我们推测该新型膏贴可以用于评估排汗功能是否在一段时间内恶化,以及在跟进患者的糖尿病并发症常规评估时作为一个指标。但是,这些问题需要进行前瞻性研究证实。

总之,新型2型糖尿病患者排汗功能诊断膏贴有很好的观察者间和同一观察者重复性。其重复性不由于排汗功能异常的发生而改变。这些发现说明诊断膏贴的检测结果是可靠的。当然,还需要更多的研究进一步证明膏贴的重复性,以及评估膏贴用于糖尿病并发症的预期评估发挥的作用。

References

- 1 American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988; 37: 1000 - 1004
 - 2 Bax G, Fagherazzi C, Piarulli F, Nicolucci A, Fedele D. Reproducibility of Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). *Diabetes Care* 1996; 19: 904 - 905
 - 3 Boulton AJM, Gries FA, Jervell J. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998; 15: 508 - 514
 - 4 Boulton AJM, Kirsner RS, Vileikyte L. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* 2004 a; 351: 48 - 55
 - 5 Boulton JAM. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. *Diabetologia* 2004 b; 47: 1343 - 1353
 - 6 Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF (eds). *The Merck Index. An Encyclopaedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*. 12th edn. New Jersey: Merck Research Laboratories, 1996: 2503
 - 7 Doby JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 160 - 173
 - 8 Edmonds ME. The diabetic foot, 2003. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (Suppl 1): S9 - S12
 - 9 Kempler P. Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2003; 3: 84 - 90
 - 10 La Cava EC. Your nerves. Neuropathy affects more than 50 percent of people with diabetes. Here's what you can do to prevent it. *Diabetes Forecast* 2002; 55: 67 - 69
 - 11 Low PA. Sudomotor function. In: Gries FA, Low PA, Cameron NE, Ziegler D (eds). *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003: 274 - 278
 - 12 Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, Papazoglou D, Giassakis G, Piperidou H, Monastiriotis C, Maltezos E. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad[®]) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 1 - 4
 - 13 Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1167 - 1175
 - 14 PetitWA Jr, Upender RP. Medical evaluation and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Pediatr Med Surg* 2003; 20: 671 - 688
 - 15 Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, Boulton AJM. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999; 22: 1167 - 1175
- 注: 此文已发表在国际糖尿病杂志 *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 577-581

欧米诺汗印法对糖尿病足溃疡发生风险的预测价值

覃艳, 曹瑛, 高方, 罗祥蓉, 李际敏, 符霞军, 薛耀明

南方医科大学南方医院内分泌代谢科, 广东 广州 510515

摘要:目的 探讨欧米诺汗印法对糖尿病足溃疡(DFU)发生风险的预测价值。方法 以振动觉阈值(VPT)作为评估DFU发生风险的标准将725例2型糖尿病患者分为DFU高危组和非高危组。利用受试者工作特征(ROC)曲线比较欧米诺汗印法与10 g尼龙单丝(10 g SWMF)检查对DFU发生风险的预测价值。结果 725例T2DM患者中DFU高危组占6.1%, 该组患者的年龄、DM病程、欧米诺颜色完全变化(CCC)时间及10 g SWMF异常率均高于非高危组($P < 0.01$)。ROC曲线提示欧米诺CCC时间对DFU发生风险的预测作用优于10 g SWMF, 前者ROC曲线下面积约0.8, 最佳切点为22.25 min。结论 欧米诺汗印法能有效预测DFU发生风险, 在预防DFU中具有重要应用价值。

关键词: 欧米诺; 汗印功能; 糖尿病足溃疡

Neuropad test for sudomotor function to predict the risk of diabetic foot ulceration

QIN Yan, CAO Ying, GAO Fang, LUO Xiangrong, LI Jimin, FU Xiajun, XUE Yaoming

Department of Endocrinology and Metabolism, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To assess the predictive value of Neuropad test on occurrence of diabetic foot ulceration (DFU) among type 2 diabetic patients. **Methods** We divided 725 cases of type 2 diabetic patients into the high-risk and the non-high-risk groups of DFU based on the results of vibration perception thresholds(VPT) examination, which was widely used as a criteria for predicting DFU. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to compare the effectiveness of Neuropad with 10 g Semmes-Weinstein monofilament (10 g SWMF) testing in predicting the risk of DFU. **Results** Among 725 patients of type 2 diabetes, 6.1% were at a high risk of DFU. Compared to non-high-risk group, patients in high-risk group had older age, longer diabetes duration, higher values of complete colour change time (CCC time) of Neuropad and higher abnormal rate of 10 g SWMF ($P < 0.01$). CCC time of Neuropad was shown to be better in predicting the risk of DFU than 10 g SWMF, and the area under the ROC curve was about 0.8, and the best cut-off value was 22.25 min. **Conclusion** Neuropad is an effective means for predicting of the risk of DFU, and can be used to prevent diabetic foot ulceration.

Key words: Neuropad; Sudomotor function; Diabetic foot ulceration

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulceration, DFU)是糖尿病常见且严重的慢性并发症之一,足部自主神经汗功能减退和周围神经病变是其发生的独立危险因素^[1]。早期发现糖尿病自主神经功能异常和周围神经病变,有效评估糖尿病患者发生DFU的风险并针对高危人群进行宣传教育,对DFU的预防具有重大意义^[2]。既往研究发现欧米诺汗印法在检测自主神经汗功能,早期诊断糖尿病周围神经病变及评估病变程度等方面具有重要作用^[3-6],但其对DFU发生风险的预测作用尚未明确。因此,本研究通过大样本回顾性分析,研究DFU高危人群的临床特点,探讨欧米诺汗印法对DFU发生风险的预测价值,阐述欧米诺汗印法在预防DFU中的重要作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2007年1月~2008年1月期间就诊于南方医院内分泌代谢科的T2DM患者(符合1999年WHO诊断和分型标准),排除已有严重足部溃疡者或确诊糖尿病足者,颈腰椎病变、脑梗塞、严重动静脉血管病变、慢性肾衰等其它原因所致神经病变者,甲状腺疾病及服用影响自主神经功能的药物者。入选研究的对象共725例,男424例,女301例,平均年龄 54.78 ± 12.12 岁,平均DM病程 5.27 ± 5.41 年。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 查阅住院病历及门诊检查登记,采用统一的调查表格记录研究对象的年龄、DM病程、性别、糖化血红蛋白(HbA1c)及以下3项检测的结果。

1.2.2 振动觉阈值(Vibration perception thresholds, VPT)检测方法与研究对象分组^[8] 采用Biothesiometry振动感觉定量检查仪,将感觉振动头垂直接触第一跖骨关节头上,从0 V开始缓慢旋动按钮,振幅逐渐增大,直至被检查者能感觉到振动时,读出电压值,重复2次。

收稿日期:2013-12-03

基金项目:糖尿病防治中心国际合作研究项目(粤财工[2010]207号)

作者简介:覃艳,在读硕士研究生, E-mail: 738307849@qq.com

通信作者:薛耀明,教授,主任医师,电话:020-61641631, E-mail: xueyaoming999@126.com

取平均电压值作为该足的VPT。以VPT作为评估DFU发生风险的标准将研究对象分为非高危组(双足VPT≤25 V)和高危组(任意足VPT>25 V)。

1.2.3 10 g 尼龙单丝 (10 g Semmes- Weinstein monofilament, 10 g SWMF) 检测^[7-8] 采用 Semmes-Weinstein 尼龙单丝(5.07/10 g)十点法:分别将尼龙丝垂直于足拇趾、中趾、小趾、1,3,5 跖骨头的掌面、足底中央、足侧面、足跟和足背共 10 个检查位点,施压使尼龙丝弯曲,询问并记录被检者是否感觉到单丝的刺激,每个点测试 3 次,3 次中≥2 次回答正确说明该位点感觉存在,否则为感觉缺失。判断标准:任意足感觉缺失位点≥8 点为异常,提示受检者足部触觉减退。

1.2.4 足部自主神经泌汗功能检测^[9] 采用欧米诺汗印法:将欧米诺诊断贴膏对称贴于双足第一或第二跖骨掌面,使用标准颜色表做参照,记录贴膏完全由蓝色变为粉红色所需时间,即 CCC 时间(Complete colour change time)。判断标准:双足 CCC 时间≤10 min 为正常;任意足 CCC 时间>10 min 为异常,提示受检者存在自主神经泌汗功能减退。以上检测均在 20~25℃室温,受检者除去鞋袜仰卧 10 min,安静状态下由经过培训的固定人员操作。

1.3 统计学处理

数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以均数±标准差表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分数表示,比较采用卡方检验,采用 ROC 曲线评价欧米诺汗印法对 DFU 发生风险的预测价值,运用卡方检验计算不同欧米诺 CCC 时间切点值预测 DFU 发生风险的敏感度、特异度、假阳性率、假阴性率及尤登指数, $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病足溃疡非高危与高危人群的临床特点分析

725 例 T2DM 患者中,约 6.1% 存在发生 DFU 的高风险,其年龄、DM 病程、10 g 尼龙单丝异常率及欧米诺 CCC 时间均高于非高危组,差异具有统计学意义(表 1)。高危组的糖化血红蛋白及泌汗功能异常率高于非高危组,但差异无统计学意义(表 1)。

2.2 欧米诺汗印法对 DFU 发生风险的预测价值

以 VPT 检测结果作为判断 DFU 发生风险的金标准,以欧米诺汗印法及 10 g SWMF 作为预测手段,绘制 ROC 曲线(图 1)。由 ROC 曲线可见,无论是单足还是双足平均 CCC 时间,相应的 ROC 曲线下面积均接近 0.8 并大于 10 g SWMF 的曲线下面积(表 2),说明欧米诺汗印法能较好地预测 DFU 发生的风险,效能高于 10 g SWMF。

2.3 欧米诺汗印法不同切点值预测糖尿病足溃疡风险的准确性分析

以 VPT 结果作为标准,运用 χ^2 检验计算欧米诺双足

表 1 糖尿病足溃疡非高危组和高危组的临床特点

Tab.1 Clinical characteristics in patients with or without high risk of DFU

	Without high risk of DFU	With high risk of DFU	P
n	681(93.9%)	44(6.1%)	
Age (year)	54.11±11.83	65.16±11.92	<0.001
Diabetes duration (year)	5.11±5.27	7.67±6.75	0.006
Sex (male/female)	401/280	23/21	0.388
HbA1c (%)	9.96±2.86	11.28±3.04	0.064
Abnormal 10 g SWMF	52.6%	84.1%	<0.001
Sudomotor dysfunction	84.9%	90.3%	0.409
CCC time of Neuropad (min)			
Left foot	18.55±9.46	30.16±11.86	<0.001
Right foot	19.08±9.42	30.61±12.56	<0.001
Average of two feet	18.88±9.23	30.39±12.11	<0.001

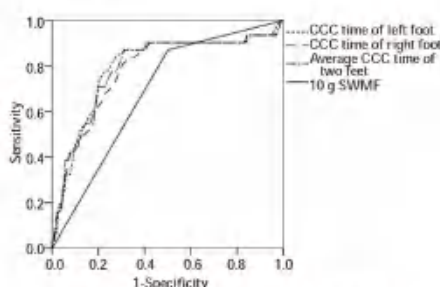


图 1 两种检测方法识别糖尿病足溃疡高危人群的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves for the identification of patients at high risk for DFU with two tests.

平均 CCC 时间不同切点值预测 DFU 发生风险的敏感度、特异度、假阳性率、假阴性率及尤登指数(表 3)。分析数据可见随着切点值增大,欧米诺汗印法预测 DFU 发生风险的敏感度降低、特异度升高。其最佳切点为 22.25 min,此时灵敏度为 87.1%,特异度为 68.8%,假阳性率为 31.2%,假阴性率为 12.9%,Youden 指数为 0.559。

3 讨论

DFU 是威胁糖尿病患者生存和生活质量的严重并发症之一^[8]。早期发现 DFU 危险因素,科学预测 DFU 发生风险,及时干预并预防 DFU 发生,是减少 DFU 致残、致死率的关键。足部泌汗功能减退可引起足部皮肤干燥、皸裂,是 DFU 发生的独立危险因素^[1]。欧米诺汗印法是临床检测糖尿病患者足部泌汗功能的一种常用方法。

欧米诺汗印法利用欧米诺诊断贴膏与皮肤汗液发生化学作用使贴膏颜色由蓝色变为粉红色的原理检测自主小神经纤维介导的泌汗功能^[9]。贴膏颜色完全变

表2 两种方法对糖尿病足溃疡风险的预测价值比较

Tab.2 Comparison of the ability to predict the risk of DFU between the two tests

	Area	Std.Error	P	95% CI
CCC time of left foot	0.795	0.047	<0.001	(0.703, 0.887)
CCC time of right foot	0.780	0.048	<0.001	(0.686, 0.874)
Average CCC time of two feet	0.792	0.048	<0.001	(0.699, 0.885)
10 g SWMF	0.684	0.042	0.001	(0.602, 0.767)

表3 不同欧米诺CCC时间切点值在预测糖尿病足溃疡发生风险中的比较

Tab.3 Comparison of the diagnostic characteristics of different cut-off values of CCC time of Neuropad for the patients with high risk of DFU

Cut-off	Sensitivity(%)	Specificity(%)	FPR(%)	FNR(%)	YI
15 min	90.3	42.9	57.1	9.7	0.332
20 min	87.1	63.9	36.1	12.9	0.51
22.25 min	87.1	68.8	31.2	12.9	0.559
25 min	71.0	78.6	21.4	29.0	0.496
30 min	51.6	87.1	12.9	48.4	0.387

FPR: false positive rate; FNR: false negative rate; YI: youden index.

化所需的时间(CCC时间)是自主神经泌汗功能的重要量化指标。目前国际认为VPT>25 V是预测高危足溃疡风险的有效指标^[6]。本研究以VPT作为判断DFU发生风险的标准,发现DFU高危组的CCC时间显著高于非高危组($P<0.001$)。Spallone等^[8]研究也证实CCC时间与VPT的正相关关系,提示CCC时间的长短与DFU发生风险的高低相关。可能的原因是CCC时间反映了自主神经损伤的程度,高血糖引起的自主神经损伤可影响皮肤泌汗功能导致足部皮肤屏障保护作用降低,还可影响血管舒缩功能导致足部血供障碍,进而增加DFU的发生风险。因此,我们认为欧米诺CCC时间对DFU发生风险的预测具有一定作用。

为进一步了解欧米诺CCC时间的预测效能及确定最佳切点,本研究利用ROC曲线进行评价。我们发现无论是单足还是双足平均CCC时间,相应的ROC曲线下面积约0.8($P<0.001$),说明欧米诺CCC时间能较好地预测DFU的发生风险。研究提示以双足平均CCC时间22.25 min为临界值,判断高危DFU风险的Youden指数最大,但以上结论仍有待长期的临床实践和前瞻性研究进一步论证。

值得注意的是,临床常以10 min内欧米诺贴膏颜色变化是否完全作为自主神经泌汗功能正常与否的定性指标简化欧米诺汗印法。但是我们发现DFU高危组泌汗功能的异常率与非高危患者并无统计学差异($P=0.409$),原因可能是糖尿病患者常见小神经纤维损伤,无论是DFU高危还是非高危的患者均具有较高的异常率。因此,欧米诺定性指标并不能预测DFU发生风险,在临床工作中我们有必要延长观察时间,获取更多有价值的参考信息。

除自主神经泌汗功能减退以外,既往研究证实10 g SWMF能发现大神经纤维损伤引起的足部保护性感觉减退并预测DFU的发生风险^[9]。本研究发现DFU高危组的10 g SWMF异常率显著高于非高危组($P<0.001$),与以上结论相符。但是糖尿病患者小神经纤维损伤往往早于大神经纤维损伤^[10],本研究中10 g SWMF相应的ROC曲线下面积(0.684)较欧米诺CCC时间的小,可见欧米诺汗印法在早期预测DFU的发生风险方面优于10 g SWMF。而通过欧米诺汗印法及早发现DFU高危人群并进行针对性教育,尽可能避免足部损伤和(或)正确处理微小损伤,对DFU的预防意义重大。

综上所述,欧米诺汗印法能快速、简便、有效检测糖尿病患者自主神经泌汗功能,不仅适用于门诊检查,还可用于家庭检测。其量化指标CCC时间有助于早期预测DFU的发生风险,颜色变化的形象结果还能通过色觉加深患者印象,提高其参与糖尿病教育的主动性,在预防糖尿病足溃疡方面中具有重要应用价值。

参考文献:

- [1] 杨群英, 薛耀明, 曹 斌, 等. 糖尿病足溃疡的临床特点及危险因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(3): 189-91.
- [2] Argiana V, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Screening for the high-risk foot of ulceration: tests of somatic and autonomic nerve function[J]. Curr Diab Rep, 2011, 11(4): 294-301.
- [3] Spallone V, Morganti R, Sianpili M, et al. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy[J]. Diabet Med, 2009, 26(7): 686-92.
- [4] Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, et al. A prospective study on the use of the indicator test Neuropad® for the early diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011, 119(2): 122-5.
- [5] Papanas N, Paschos P, Papazoglou D, et al. Accuracy of the neuropad test for the diagnosis of distal symmetric polyneuropathy in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2011, 34(6): 1378-82.
- [6] Young MJ, Braddy JL, Vexes A, et al. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study[J]. Diabetes Care, 1994, 17(6): 557-60.
- [7] Smieja M, Hunt DL, Edelman D, et al. Clinical examination for the detection of protective sensation in the feet of diabetic patients. International Cooperative Group for Clinical Examination Research [J]. J Gen Intern Med, 1999, 14(7): 418-24.
- [8] Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy[J]. J Diabetes Complications, 2010, 25(1): 44-51.
- [9] 高 方, 薛耀明. 正确认识和正确处理糖尿病足及下肢的慢性创面[J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2007(2): 124-5.
- [10] Garrow AP, Boulton AJ. Vibration perception threshold—a valuable assessment of neural dysfunction in People with diabetes [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2006, 22(5): 411-9.
- [11] Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy [J]. Diabetologia, 2005, 48(3): 578-85.

(编辑:陈望忠)

(译件)

慕尼黑欧洲糖尿病研究协会第 40 届年会

糖尿病足自主神经病变：最新的临床发现及见解

2004 年 9 月 5 日星期天上午 9:00-11:30

慕尼黑 Bayerischer Hof 宾馆一楼 Palais 会堂

摘要及见解 — R. Zick 博士

摘要

Manes 博士在会上介绍《糖尿病足自主神经病变》专题报告时，谈到糖尿病足的挑战：到目前为止，人们对自主神经病变将导致糖尿病足综合症这一点还不够重视。欧米诺通过检测足底排汗紊乱来确诊自主神经病变，这是一种革新性的诊断方法，它将应用于日益上升的世界性糖尿病足问题上。

Spraul 教授在演讲《糖尿病足流行病学与成本》时，用一系列的数据证明了 **Manes 博士**介绍中概括的观点。我们的糖尿病医疗护理只有立足于世界范围，并投入足够的可供支配的人力与财力资源，才能控制耗费日益严重的糖尿病足问题。

Kempler 教授在演讲《自主神经病变：临床总结》时强调了糖尿病足自主神经病变的预示作用。他展示了各不同器官自主神经病变之间的关系，并指出在将来使用欧米诺检测膏贴将有可能研究出足部、心脏和胃肠道自主神经病变发生的时间先后顺序。

Risse's 博士的个人演讲极具启发性，同时也让人捉摸不透（从积极方面说），他的演讲《糖尿病足神经病变：新现象学》让我们了解到糖尿病患者的临床哲学问题。这些可以概括为（文学化语言）：“关于人体各小岛的介绍”。这对于有足部问题的糖尿病患者尤为重要，并且在日常临床护理中都应该重视。

在前三个演讲中，我们从不同角度讨论糖尿病足的原则性问题。**Manes 博士**在第二部分的演讲中提到，欧米诺的第一个临床研究，是“评估欧米诺诊断膏贴对糖尿病患者周边神经病变的诊断”。**Manes 博士**强调——他在随后的演讲中不断重复了这一论题——使用欧米诺诊断膏贴为临床医生提供了一种快速、准确和简单的用于检测足部自主神经病变诊断方法，这又和感觉神经缺失密切相关。

Papanas 博士的临床研究演讲《催汗功能异常与 II 型糖尿病病史相关》，他强调通过诊断膏贴可以证明这点，该诊断膏贴颜色变化的时间随着自主神经病变的严重性变化，并且以糖尿病患病时间越长，跖骨区域的排汗越少作为自主神经病变发生的标志。正如 **Manes 博士**还肯定的进一步指出，很大一部分被归类为健康的病人，使用目前的检验方法都被证实已经有排汗紊乱及随之导致的足部皮肤干燥的问题。

由 **Baik 教授**指导的在韩国 5 间大学校内对神经病变病人临床研究，命名为《欧米诺临床研究》的深入研究中指出，通过欧米诺和 *ENG* 的比较，强调了与 *ENG* 数据相关，诊断膏贴的灵敏性很高，但与其他测试相比，*ENG* 准确性降低了。这是由于 15 个已经被测试为健康的糖尿病患者（*ENG* 已证实健康），有 6 个病人测试反应较慢或在 10 分钟的反应时间内诊断膏贴不能由蓝色变为粉红。，**Baik 教授**提议应由双脚的测试结果进行数值评估，这将提高欧米诺测试方法的信息价值，对今后诊断膏贴的将来也有重大意义。

我自己的演讲是《使用欧米诺、平板电极测量计和选择性汗液测量计检测糖尿病足部综合症干燥皮肤》。在这个研究中发现由物理方法（比如选择性汗液测量计）得出的数据和用化学方法（比如欧米诺）得出的结果具有高度的一致性。

选择性汗液测量计的结果指出，所有欧米诺诊断膏贴的测试必须应用在足部前端的跖骨头 I/II 部位，因为健康足的汗液分泌会从前部往后不断减少，选择在其他部位进行测试将导致不同颜色变化时间。另外，我解释了欧米诺诊断膏贴随着反应时间变化的灵敏性与准确性，同时也解释了为什么反应时间是 10 分钟。

见解

我，作为欧米诺传说的创始人之一，非常深刻地看到在我们第一次临床研究开始之后的仅仅一年半短短的时间内，欧米诺以前所未有的速度，多个研究报告发表、总结和出版。我们现在已经成为了一个全球性的“诊断膏贴小组”。今天上午这些有趣的演讲证明了这点！

我们在最后该问，我们完成了什么？我们将要怎么发展？

- a) 在之前出版的文献的基础上，不管是我们自己还是其他的出版物，我相信我能够自豪的说欧米诺诊断膏贴展现了一种神奇的检测方法，以客观、快速、简单和经济的方式，给常规临床实践提供了一个答案，即以足部跖骨部位排汗是否减少来判定足部神经病变。
- b) 灵敏性与准确性临床测试质量标准的结果证实欧米诺诊断膏贴可以诊断出足部神经病变，与目前的检测方法相比更具有可行性，细化这个问题的临床调查还将进一步开展。
- c) 欧米诺检测是根据糖尿病患病时间和神经病变的严重性，应用常规检测方法，依据膏贴颜色变化时间进行的观察，这种方法是新式的，应该使用与进一步的深化。同样双脚检测的密集数据也清楚的表明了诊断膏贴检测的正确性。
- d) 一个在欧洲多个中心进行的关于欧米诺诊断膏贴的多种临床和系统化的问题研究，现在仍在进行中。

此外，欧米诺是否作为病人自我测试手段，是否这种新型的测试方法，这也与足裂诊断报告有关，能使糖尿病的教育上一个新台阶，这些问题都需要进一步阐明。

- e) 将来要面临的挑战是阐明是否足部自主神经病变发生在心脏或胃肠道等其他自主神经病变之前。这些问题将把与神经病变密切相关的欧米诺诊断膏贴置于与微量白蛋白检测竞争的地位。

我坚信：欧米诺诊断膏贴打开了一条通往未来科技的大门。谢谢各位来宾出席参加这次会议，我希望明年在雅典召开的欧洲糖尿病研究协会年会上再次见到你们！

(译件)

本文发表在Cure Diab Rep DOI 10.1007/s11892-011-0192-0

高风险足部溃疡的筛查：躯体神经和自主神经机能检验

瓦西里基·阿尔基安纳、约安娜·艾利夫瑟瑞尔、圣尼古拉·滕托卢里斯

© 施普林格科学+商业媒体公司, LLC 2011

摘要 糖尿病溃疡已影响到差不多5%的糖尿病患者,给这些患者带来了巨大的体力、情绪和经济负担。糖尿病患者差不多八成的截肢术,都是由足部溃疡引发的。不容置疑的是,人们需找到一种可以预防足部溃疡和截肢术的简单筛查方法。人们已对单丝、音叉、振动感觉阈值测定、跟反射、针扎感觉等简单检验的单独或组合应用进行了前瞻性研究,并有望用于识别存在该类风险的患者。近年来,人们已引入了可用于排汗机能障碍和皮肤干燥症状检查的新检验。在相关的横向研究中已证实,通过交感神经皮肤反应或欧米诺™(米诺股份有限公司,位于德国 Wühl-Drabenderhöhe市)检验评估的排汗机能障碍与足部溃疡相关。另外,欧米诺™检验操作简单、具有重现性、可广泛应用,并具备针对临床或亚临床糖尿病性多发神经病变诊断的高敏感度。因此,必须进行相关的前瞻性研究,以确定排汗机能障碍是否可预测足部溃疡,并确定用于评估排汗机能障碍的简单方法(例如欧米诺™检验)是否可被归入并发症预防的筛查检验。

关键字: 糖尿病;足部溃疡;周围神经病变;自主神经病变;检验;躯体神经机能;自主性神经机能

希腊 雅典 雅典大学医科学学校 第一预备教育和内科医学院;瓦西里基·阿尔基安纳、约安娜·艾利夫瑟瑞尔、圣尼古拉·滕托卢里斯

圣尼古拉·滕托卢里斯 (✉) 希腊 雅典 11527 拉克尼亚斯街 33号

电子邮箱: ntentol@med.uoa.gr

在线发表: 2011年4月15日

介绍

在各种糖尿病下肢并发症中,足部溃疡可造成相当严重的体力、情绪、劳动生产率和财务损失[1]。总的说来,超过5%的糖尿病患者都发生过足部溃疡[2],发生这种情况的终生风险,据估计可达15%到25%[3, 4]。足部溃疡还涉及到长期的住院治疗,以及相当大的财务成本。事实上,美国于1999年开展的某项研究的结果表明,足部溃疡治愈预算费用约为28,000美元[5]。

截肢术可以说是最令患者惧怕的糖尿病下肢并发症。糖尿病患者截肢的概率,比无糖尿病的个体高10到30倍[6, 7],而其中超过八成的截肢术都是由足部溃疡引发的[8]。此外,糖尿病相关截肢术的术后死亡率较高,接受过截肢术的患者的死亡率比未接受过截肢术的高两倍、甚至更高[9, 10]。因此,诊断出存在足部溃疡及其隐秘并发症风险患者,具有极其重大的意义。

有八大原因可相互影响并导致溃疡。周围神经病变是足部溃疡和截肢术的主要风险因素之一,且人们普遍认为神经病变是造成该并发症的主要原因所在。周围交感神经受损,可导致患者察觉足部不适、压力、疼痛或皮肤损伤的能力下降,造成肌肉萎缩、皮肤干燥、足部畸形、关节灵活性下降、以及行走平衡和本体感觉缺陷,并造成足部易感染外伤和继发性溃疡[11]。尽管到现在为止并不存在针对糖尿病性神经病变病因管理的治疗方法,风险个体的早期识别还是可以降低足部溃疡的发生率,从而降低下肢截肢术的发生率[8]。

美国糖尿病协会已采用、并建议人们采用几种足部感官机能检查法 [8, 12-14]。本评估旨在简单罗列有关高风险足部筛查所用躯体神经和自主性神经检验的最新文献资料提要。

躯体神经机能检验

10-gSemmes-Weinstein 单丝尼龙针

10-gSemmes-Weinstein 单丝尼龙针检验,是临床神经病变存在度和严重程度诊断、以及临床应用足部风险识别方法中,应用范围最为广泛的工具。如果患者不能感觉到一根 10-g 单丝的存在,就表明该患者很可能已发生了继发性溃疡 [12•,13-18]。

新近的一个元分析对周围神经病变诊断所采用的单丝检验的效果进行了评估,并将其与神经传导研究(NCS)的黄金标准进行了比较。单丝检验的敏感度范围为57%到93%,而特异性范围为75%到100%。阳性预测值的范围为84%到100%,阴性预测值的范围为36%到94%。

相关人员对九项前瞻性跟踪研究的最新评估说明:单丝检验结果异常是足部溃疡和下肢截肢的显著独立因子[20]。换句话说,“单丝无感觉”在1到4年的后续期内发生溃疡的风险比“单丝有感觉”要高2.5到7.9[20]。此外,单丝检验异常的患者在1.5到3.3年的后续期内接受下肢截肢术的风险,要比检验结果正常的受检者高1.7到15.1。不同研究活动中可变,但高风险的范围,就是造成用于单丝检验结果评估的、不同得分的原因所在。

尽管人们对单丝检验部位的数量和位置尚无一致看法,但通常取双足的底部前四个位置(拇趾的底面、第一、三、五趾骨头的基部)[12•,16, 18]。不过,按照新近的元分析结果,在足底三个位置(拇趾的底面、第三和第五跖骨的基部)进行检验,可获得最大的周围神经病变诊断敏感度和特异性[19]。

此外,对于应视为异常的无感觉位置的数量,也尚无一般性一致意见。在大多数研究中,不能感觉位于任何位置的10-g 单丝已视为异常,但也应注意:如果某一异常检验的得分从一个增加到四个无感觉位置,则说明单丝检验的敏感度和特异性还有待改善[16]。米兰达-帕尔玛等人[21]提出,与振动感觉阈值(VPT)和神经功能损伤评分(NDS)等其它检验相比较,单丝检验(在一个位置知觉视为异常时)不应视为足部溃疡风险个体筛查的最佳操作法,原因是与其它检验相比较,其敏感度偏低[21]。新近进行的四年前瞻性研究发现,在8处位置中感知位置的数量≤5处时[22],可观察到单丝检验在周围神经病变预测方面的最佳灵敏度(72%)和最佳特异性(64%)。作者提出:感知位置≤3处时,可表明当前已存在神经病变,感知位置为4到5处时,可表明神经病变初发。而感知位置为6到8处时,则表明不存在神经病变。

10-g单丝检验花费不多、迅速,且易于使用。此外,该检验进行时需施加恒定压力,与针扎检验或轻触等周围神经病变

检测方法比较起来,该检验方法更为客观。如果应用得当(每次至多10名患者,且按照美国糖尿病协会的最新建议所推荐的四个足底位置),该检验可非常可靠地预测到继发性溃疡[12•, 23]。尽管人们对单丝检验指示异常的得分目前尚未形成一致的看法,还需开展更进一步的前瞻性研究来弄清楚这个问题,但如果某患者的得分≤5,该患者即应视为存在发生溃疡的高风险。

振动感觉阈值

在临床应用中,振动感觉阈值的测定通常用于检测周围神经病变,且通常采用生物震感阈测量器测量振动感觉阈值[12•, 16, 24]。在各项前瞻性研究中,振动感觉阈值≥25V时即视为异常,且发现该得分往往预示可发生继发性溃疡。换句话说,与振动感觉阈值较低的患者相比,振动感觉阈值≥25V的患者在30个月之内的溃疡发生风险高8.2倍[14]。

新近进行的针对一型糖尿病患者后续研究的结果表明:基线位置的振动感觉阈值异常,表示可发生足部溃疡、腿部分流术或血管成形术、坏疽、截肢术、甚或死亡[26]。由同一研究小组新近进行的另一项前瞻性研究表明:振动感觉阈值用于预测明确性临床神经病变(与神经病变一致的病候的存在度)的敏感度为80%,异常神经传导研究为75%,还证实临床神经病变(明确性临床神经病变和异常传导研究)为87%[27]。在所有三个结果测量值中,敏感度随着年龄的增长而增长,而特异性却随之降低。这与“振动感觉阈值随着年纪增长而减小”这一事实是一致的。事实上,最后这种现象普遍视为生物震感阈测量器的测量局限性,原因是在年龄高于70岁时,人们的正常振动感觉阈值已接近于该装置的最大输出[24]。

对于高风险足部而言,振动感觉阈值的测量是一种有价值的筛查检验,它不仅可提供一个定量结果,而且,与单丝异常相比较,振动感觉阈值异常通常在疾病早期即较为明显[28]。

神经功能损伤评分

神经功能损伤评分系统被认为是最好的足部溃疡预测工具之一[14, 15, 29]。它基于膝盖骨和跟腱反射检查,以及几种感官检验:疼痛知觉(使用针扎检验)、振动知觉(使用128-赫兹音叉)和温度知觉。

完整的神经功能损伤评分系统的预测能力高于所有其它单独应用的个体感官检验[15]。人们认为,神经功能损伤评分分数≥6/10表示可发生中度到重度周围神经病变,也可有效、独立地预测足部溃疡[15]。换句话说,与神经功能损伤评分

分数正常 ($\leq 5/10$) 的患者相比, 神经功能损伤评分分数异常 ($\geq 6/10$) 的患者在2年后续期之内发生新溃疡的风险高2.32倍。

足底压力的测量

有几种方法和仪器可用于足底压力的测量, 各项前瞻性研究的结果均发现: 足底压力升高与足部溃疡发生的风险高有关[14, 30-32]。范等人[14]发现, 峰值足底压力 ≥ 6 千克/平方厘米可有效而独立地对30个月后续期内发生足部溃疡的情况进行预测, 且足部压力高的患者发生足部溃疡的风险是足部压力较低患者的两倍。不过, 与单丝检验、振动感觉阈值测量、以及神经功能损伤评分相比, 在作为继发溃疡预测筛查检验使用时, 足底压力测量的敏感度相当低(59%)。由于这个缘故, 某些作者建议: 足底压力测量也许更适合作为二线检验使用, 不宜作为高风险患者筛查方法使用。

在另一项前瞻性研究中, 人们也发现: 足部压力 ≥ 6 千克/平方厘米的患者存在发生足部溃疡的类似风险。后一项研究还表明: “足前部与足后部之比 ≥ 2 ”则可以比高足底压力较高的敏感度(76%对69%)和较低的敏感度(46%对59%), 来预测足部溃疡。

人们对将足底压力测量作为足部风险的筛查手法使用仍然存在争议, 原因不仅在于其敏感度较低, 还在于这一事实: 即迄今为止, 与继发溃疡风险高有关的标准化足底压力级、测试法或装置尚未确定。足底压力足前部-足后部比率测量的重大优势在于, 它不受测量技术和装置、校准方法、或测量装置的影响[31]。不过, 在足前部-足后部比率被作为足部风险筛查方法之前, 还需做更进一步的前瞻性研究。躯体神经机能障碍与足部溃疡的前兆值见表1。

神经传导研究

长期以来, 人们一直将整体神经电生理学测量作为神经病诊断的标准方法使用[33]。神经传导研究可用于测量周围神经传导电信号的能力, 并可指示周围神经疾病的存在度、分布和严重程度。其视为具备灵敏性、准确性、非侵害性、客观性、可重现性, 以及可靠性。此外, 各种周围神经检验也可在糖尿病患者足部问题的评估中起到一定的作用, 例如足部溃疡的发生。

在一项包含了169名糖尿病患者的前瞻性研究中, 人们发现: 与单丝检验、振动感觉阈值测量、以及温度知觉阈值测量等相比, 普通腓骨侧运动神经传导速度是6年期内足部新出现溃疡最好的、也是唯一的独立预测工具[34]。不过, 神经传导研究不能用作筛查工具, 原因是设备成本很高且并非可广

泛应用, 需由专业人员操作, 且其步骤可对患者带来某些不适。此外, 其操作费时, 费用又较高。

近来, 一般卫生保健供应商已采用一种新型自动化神经传导研究装置, 并已证实可用于糖尿病性神经病变的检测, 且操作者不仅限于专业人员[35-37]。人们发现, 对于糖尿病感觉运动神经病变检测而言, 与传统的神经传导研究相比, 这种新颖、便携的自动化装置具备极佳的诊断精确度[35]。另一项大型研究表明: 自动化神经传导研究装置可被用于主要医疗站, 用于周围神经病变的诊断[36]。显然, 还需进行更进一步的研究, 以弄清自动化神经传导研究装置能否用作筛查检验, 用于糖尿病患者继发性溃疡的预测。

表1 躯体神经机能检验

检验	知觉已检验	神经纤维机能已检验	继发性足部溃疡的预测	备注	参考文献
10-g 译姆-魏因施泰因单丝	压力	大神经纤维	异常单丝检验：与单丝检验结果正常的患者相比，1-4年之内发生溃疡的风险高2.5到7.9倍	花费不多，迅速、易于使用、广泛可用、比针扎检验更加客观；检验位置的数目和位置不清楚，异常的分數不清楚	[19, 20]
振动感觉阈值	振动	大神经纤维	与振动感觉阈值较低的患者相比，振动感觉阈值≥25V的患者在30个月之内的溃疡发生风险高8.2倍	易于使用，定量结果，比单丝更加迅速与单丝相比，费用较高、广泛可用性较低	[14, 25]
神经功能损伤评分			神经功能损伤评分≥6/10；与神经功能损伤评分≤5/10的患者相比，在2年之内发生溃疡风险高2.32倍	花费不多，感官检验易于使用、广泛可用	[14, 15]
- 膝锤	跟腱反射	大神经纤维		与单丝和振动感觉阈值相比，较为费时、且客观性较差	
- 针扎检验	疼痛	小神经纤维			
- 128-赫兹音叉	振动	大神经纤维			
- 冷暖竿	温度	小神经纤维			
足底压力的测量	不适用	不适用	足部压力≥6千克/平方厘米；与足部压力较低的患者相比，在30个月之内发生溃疡的风险高两倍；足前部-足后部压力之比≥2；与比率较低的患者相比，在30个月之内发生溃疡的风险高1.8倍。	迄今为止尚未确认	[14, 31]

NA表示不适用，MZS表示神经功能损伤评分，IPT表示振动感觉阈值。

自主神经机能检验

排汗机能筛查检验

排汗机能障碍表示已发生末端自主神经病变，汗腺受小交感神经C神经纤维支配。在这些神经纤维受损时，排汗反应就会降低，导致汗腺萎缩，并最终导致无汗症、皮肤干燥、裂开、皮肤硬结，以及可形成足部溃疡的所有因素[38]。可通过定量排汗轴突反射检验（Q-SART）和交感神经皮肤反应（SSR）等不同方法，对小神经纤维病变的检测进行评价。

定量排汗轴突反射检验可用于评价交感神经节后胆碱能机能，并视为排汗机能检查的黄金标准[39, 40]。不过，迄今为止，人们尚未针对糖尿病患者定量排汗轴突反射检验结果和继发性溃疡检查进行过前瞻性研究。

相反，通过交感神经皮肤反应评价的排汗机能障碍，已涉及到新近进行的纵向研究中所涵盖的足部风险增长[41]。换句话说，与交感神经皮肤反应正常的患者相比，缺少交感神经皮肤反应的患者发生足部溃疡的发生几率要高15倍。新近进行的一项前瞻性研究发现，不管交感神经皮肤反应检验的结果为何，缺少交感神经皮肤反应并已发生溃疡前皮肤损害的患者在4年后续期之内的溃疡发生率高达13.4倍[42]。本文作者提出：通过风险患者排汗机能检验和皮肤完整性评价，甚至可在不存在明显临床神经病变的情况下，识别出小神经纤维病变的早期存在。

美国糖尿病协会建议：应将排汗机能障碍的测量纳入糖尿病性神经病变检测的诊断试验之中[43]。不过，排汗机能障碍检测的复杂诊断程序（例如定量排汗轴突反射检验和交感神经皮肤反应检验）并非广泛可用，且其费用较高、操作费时，并难以在临床实际推广应用。由于这个缘故，可采用市场上可买到的欧米诺™检验工具（德国米诺股份有限公司（位于德国Wichl-Drabenderhöhe市））进行简单的诊断试验，也许会有所帮助[37, 44, 45, 46*, 47, 48]。

各项研究均发现，与标准化诊断工具（单丝检验、振动感觉阈值测量、神经功能损伤评分、神经传导研究）相比，欧米诺™检验工具对周围神经病变的诊断均表现出较高的敏感度（85%到97.8%）和较低的特异性（32%到78.5%，大多在65%左右）[37, 44, 45, 49, 50]。与单丝检验、振动感觉阈值或神经功能损伤评分等其它筛查方法相比，欧米诺™检验的特异性则归因于神经病变的早期诊断。不过，欧米诺™检验的有用性则在于其高灵敏度、高阴性预测值、高可复现性、及其简单性。患者甚至可以在家自己检验，而该工具可轻松而安全地实现对结果的评价[46]。

欧米诺™检验目前已不仅用于周围神经病变诊断，而且已用于自主神经病变检测[44, 47]。有意思的是，欧米诺™针对

周围神经病变检测的敏感度和特异性，均高于采用尤因所提议标准化检验的轻度型心脏自主神经病[44]。其原因可能在于以下事实：欧米诺™和心血管检验探索的是不同的自主神经领域（心血管自主神经病变对末端自主神经病变）[47]。斯帕洛内等人[47]发现：在进行周围神经病变和自主神经病变诊断时，在15分钟之后对该检验结果进行评估，即可实现敏感度（80%）和特异性（61%）之间较好的平衡。

在新近进行的一项前瞻性研究中，有关人员对于无临床神经病变（神经功能损伤评分值<6）的109名糖尿病患者进行了为期5年的跟踪[51*]。与欧米诺™结果正常的患者相比，欧米诺™基线结果异常的个体发生了更加显著、频繁的神经营养（经过神经功能损伤评分评估，得分≥6）。作者建议：欧米诺™可用于周围神经病变的早期检测，其很可能的原因则是：小神经纤维可在疾病早期、甚至在临床异常或电生理学异常被检测到之前即发生受损。

在新近进行的一项纵向研究中，人们建议：可将欧米诺™纳入糖尿病患者足部溃疡预测的筛查检验之中[52*]。在该项研究中，总计征募了379糖尿病患者，其中121名已发生足部溃疡。在多变量分析中，足部溃疡风险可在出现欧米诺™结果异常、单丝检验结果异常、振动感觉阈值≥25V、以及神经功能损伤评分分数≥6时增大。作者解释说，欧米诺™检验结果为异常与足部溃疡存在较为密切的联系，且其资料性与已普遍应用于足部溃疡风险患者识别的其它已确定方法不相上下。

欧米诺™检验花费不多、过程迅速、易于使用，且可作为高风险足部识别的筛查工具使用。不过，我们应记住的是，到目前为止，尚无任何已完成的前瞻性研究的结果表明：欧米诺™结果可预测继发性溃疡。欧米诺™是迄今为止可同时用于检验周围神经病变和末端自主神经病变的唯一筛查法。此外，该方法可由患者自行执行并评估，并确认自身是否已不存在视觉缺陷或运动缺陷，尚需进行更进一步的研究，以弄清变色所需时间（10或15分钟），从而进行结果正常或异常的判读。

心脏自主神经病变检验

某项研究表明：通过经典尤因检验装置评估的心脏级自主神经病变，往往与较高的足部溃疡发生率有关[41*]。这种相关性并不令人意外，其可归因于糖尿病对小神经纤维的早期牵扯。有关自主神经机能障碍与足部溃疡之间的这种相关性的说明，见表2。

结论

不容置疑的事实是，应该尽早诊断糖尿病性神经病变。对于神经病变的诊断和足部损伤的预测而言，神经病变症状的灵敏度和特异性较低。人们很难确定适用于足部溃疡预测的较合宜筛选法的特性，但事实似乎是：如未能对那些本可以从该备选方案受益的患者进行早期识别并启动预防性介入，则所造成的损失会更大。因此，具有较高敏感度的方法才是较为合宜的方法，即使在其特异性低于其它检验方法时也是如此。

10-g单丝花费不多、过程迅速、易于使用，且其知觉欠缺已被证实具备较高的继发性溃疡预测能力。不过，迄今为止，人们尚未就检验部位的数目和位置、以及视为异常的无感觉部位的数量，达成一致意见。振动感觉阈值的测量可提供周围神经病变的定量结果，但与10-g单丝相比，其有效性仍然有限。神经功能损伤评分是足部最好的预测工具之一，但可能需比单独进行的单丝检验或振动感觉阈值测量耗费较长的时间，原因是它实际上由四个简单检验组成。欧米诺™检验为足部风险的早期识别提供了有希望的结果，且该方法花费不多、易于使用。需开展前瞻性研究，以弄清其作为糖尿病性神经病变筛查工具的作用。

按照美国糖尿病协会的规定，以下任何检验（单丝、振动感觉阈值测量、踝反射、128-赫兹音叉、以及针扎知觉）均应用于足部风险的检测，尽管最好能定期进行其中任意两种检验[53]。据报道，将其中一种以上的检验方法组合使用（最好是单丝检验和振动感觉阈值测量）时，糖尿病性周围神经病变检测的敏感度可达到87%。

解密利益冲突：瓦西里基·阿尔基安纳：无；约安娜·艾利夫瑟瑞尔多：无；圣尼古拉·滕托卢里斯：已收到德国米诺股份有限公司（位于德国 Wiehl-Drabenderhöhe 市）寄出的咨询费。

表2 自主神经机能检验

检验	神经纤维机能检查		备注	参考文献
	交感神经	副交感神经		
交感神经皮肤反应检验	小神经纤维	小神经纤维	成本较高、费时、需专业人员实施、不具备广泛可用性，未经前瞻性评估	[41]•
心脏自主神经病变	小神经纤维	小神经纤维	如果四项检查的其中两项异常，则表明足部溃疡的发生几率可高出8-12倍	[41]•
（无因检验）				
“吸米诺”	小神经纤维	小神经纤维	如果使用10分钟之后处于临界或吸米诺 SM 反应异常，则表明足部溃疡的发生几率可高出16.3倍	[37, 47, 51, 52]•

• 德国米诺股份有限公司（位于德国Wacht-Drabenderhöhe市）

SSR 表示交感神经皮肤反应

参考文献见英文版本

糖尿病周围神经病变的早期检测 ——糖尿病足泌汗功能评估

R. Zick, Th. Schaper, U. Deeters
St. Bonifatius Hospital Lingen

欧米诺诊断膏贴能通过检测自主神经病变引起的汗液分泌变化从而对糖尿病足进行早期诊断,方法简单可靠。在最初的临床研究中,我们使用欧米诺诊断膏贴对20名患有或未患有周边感觉神经病变的糖尿病患者足底的汗液分泌情况进行了检测,检测部位是神经性溃疡的通常发病区——跖骨头(MTH) I/II 部位。健康对照组中,颜色变化在10分钟内完成。研究还发现,即使在无明显感觉神经病变的糖尿病患者中也会发生汗液分泌的改变。因此可使用欧米诺对糖尿病周围神经病变(为引起糖尿病足的根本原因)进行早期检测,从而及早采取相应的预防措施。

糖尿病神经性病变是糖尿病足部综合症的主要的和根本的原因。由于方法学的原因,其中与足底汗液分泌变化有关的自主神经病变在诊断和治疗方面至今尚未得到重视。欧米诺诊断膏贴的出现将会改变这种状况。

欧米诺诊断膏贴首次临床研究的目的是确定健康对照组和患有或未患有周边感觉神经病变的糖尿病患者跖骨头(MTH) I/II 部位处(该处为神经性溃疡的典型发生区域)的皮肤湿度情况。同时还研究了汗液分泌紊乱与感觉缺失是否并行发生。初步研究显示,汗液分泌紊乱发生在前。

患者和方法

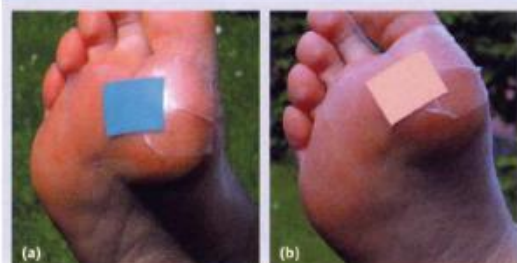
该研究的志愿者是40名糖尿病患者。其中女性21人,男性19人。年龄在30-70岁之间,平均年龄55.5岁。其中患I型糖尿病的为9名女患者,其余的31人均为II型糖尿病患者。患病时间平均为14.5年。健康对照组共27人,其中女性11人,男性16人。年龄在22-63岁之间,平均年龄41.5岁。排除的标准为:慢性酗酒者、甲状腺机能亢进或减退者($TSH < 0.23$; $> 4.0 mIU/ml$)、过敏性皮肤病和湿疹患者、外周动脉灌注紊乱患者(Doppler 压力指数少于1)、年龄低于18岁或高于70岁的人群。

通过标准音叉、10 g 的单丝尼龙以及振动计(Somedic AB, 瑞典)对下肢的感觉神经病变进行诊断。若上述三个诊断实验中有两个出现阳性则确诊已发生感觉神经病变。对于临界病例,使用欧米诺(Miro Verbandstoffe 有限公司, Wiehl)诊断膏贴来进一步确定。

在检查的过程中,要求患者平坐并将双脚置于前面的椅子上。为排除假阳性结果,在受试者除去鞋袜后5分钟,再使用欧米诺进行检测。使用标准的颜色表,测定完全由蓝色(HKS 46K 55%)变为粉红色(HKS 17K 30%)(图1)所需的时间。数据统计由来自 Hanover 医学注:此文已发表在德国杂志 *klinikerzt* 2003;32(8) 发表

院生物测定协会的数学家 H.Geerlings 使用 SPSS 软件（社会科学统计软件包）对数据进行统计。

Fig. 1 Standardised colour change of the indicator plaster

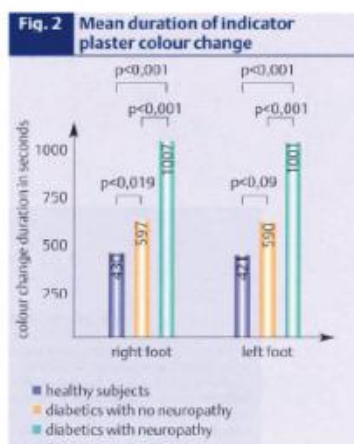


In healthy subjects, colour change is complete in about ten minutes. A longer duration is indicative of neuropathy

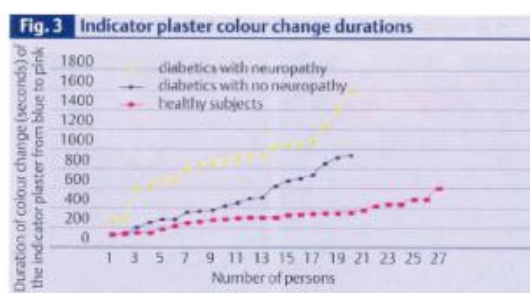
结果

在受试的 40 名糖尿病患者中，有 20 名被证明患有周边感觉神经病变。在健康对照组、有神经病变的糖尿病患者和无神经病变的糖尿病患者三个研究组中，跖骨头 I/II 部位足底皮肤的汗液分泌情况在左右脚间无明显差异。检测参数是诊断膏贴变色所需的平均时间（以秒计）。三组之间差异显著（图 2）。在健康对照组中，95% 的人在 10 分钟内完成了颜色变化。比较三个受试组发生颜色变化所需的平均时间，结果显示，许多无明显感觉神经病变的患者也具有汗液分泌失调症状，提示可能有自主神经机能紊乱。如图 3 所示，20 名受试糖尿病患者中，有 7 名发生了上述情况。事实上，所有感觉神经病变的糖尿病患者（20 名患者中就有 18 名）都有脚干的症状，显示其汗液分泌功能紊乱。

注：此文已发表在德国杂志 *klinikkarzt* 2003;32(8) 发表



Colour change duration differs significantly among all three study arms (diabetics with neuropathy; diabetics without neuropathy, healthy subjects)



The colour change durations also exceed the critical threshold of ten minutes in some of the diabetics with no sensory signs of neuropathy. This indicates that autonomic neuropathy develops before sensory disorders become manifest

讨论

平均每 5 名糖尿病患者就有一个有足部并发症。这促使治疗费用攀升，几乎占整个基本医疗费用的 1/4。仅在德国，每年就有两万五千多名糖尿病患者接受截肢手术，并呈上升趋势。因此，对糖尿病足的治疗已成为现代糖尿病治疗中的一个重要任务。

周边神经病变是引发糖尿病足部综合症的主要原因。过去，与肢端汗液分泌变化相关的自主神经病变，在诊断与治疗方面都未引起重视。特别是方法学方面的原因，人们关注的重心主要放在该病的感觉和肌肉运动方面。如今，我们可以使用欧米诺诊断膏贴快速简单的对

注：此文已发表在德国杂志 *klinikaerzt* 2003;32(8) 发表

糖尿病患者进行检查,检测其是否因汗液分泌紊乱而导致皮肤水分减少或缺失。

与常用于诊断糖尿病外周神经病变的音叉、Tip-Therm(一种测试皮肤对温度敏感性的器械)和10g的单丝尼龙不同的是,欧米诺诊断膏贴进行的不是感觉试验,因此无需患者的配合。而且在这种新型的测试系统中,所得结果也不会受到研究者主观因素的影响。对糖尿病足部综合症的诊断和治疗需要客观、独立、可重复的检测标准,欧米诺诊断膏贴能满足上述要求。

在健康对照组中,对95%的受试者,贴于脚底跖骨头I/II部位的欧米诺诊断膏贴都在10分钟内完成了颜色变化。因此,如果排除引起皮肤干燥的其他原因,若发现用于受试糖尿病患者的欧米诺诊断膏贴需更长的时间才能发生颜色变化,则可以对其自主神经病变进行确诊。据与健康对照组相比的颜色变化时间可判断神经病变的严重程度。若完全变色所需时间偏长,则这些糖尿病患者一定要使用保湿的泡沫或油膏预防糖尿病足部综合症的进一步发展。

20个无周边神经病变的糖尿病患者中有7个出现了汗液分泌紊乱。该现象表明足部汗液分泌紊乱发生在明显的感觉缺失之前。这意味着欧米诺诊断膏贴能够尽早的检测出高危的糖尿病患者。因此与目前常用的其它方法相比,欧米诺能促使人们更早的采取相应的预防措施。

值得注意的一个现象是:许多患有周边感觉神经病变的糖尿病患者,其自身感觉发生了变化。特别是,他们感到好像脚已经“不再属于自己”。这就是为什么很多患有神经病变的糖尿病患者即使是已经有了严重的足部损伤也常常迟迟不去就医的原因。许多糖尿病患者不能将感觉测试的结果与自身联系起来。这就意味着,这些测试不能促使这些患者努力改变行为习惯。这也许就是为什么在德国尽管在教育患者方面作了很大的努力,仍然有如此众多的脚部截肢病例发生的原因。与之相反,正如很多糖尿病人常规使用测试条来监控自己的血糖水平一样,使用欧米诺诊断膏贴进行糖尿病足检测直观可视。我们到目前为止积累了丰富的临床经验,使病人对血糖试剂颜色变化测试的信心也同样体现在欧米诺上来,因此患者会更主动地对足部问题给予高度重视。

关键词

周边神经病变、糖尿病足、预防、欧米诺诊断膏贴

参考文献:

1. Guidelines from the International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot: Amsterdam, 1999.
2. Vinik, A., & Erbas, T. (2001). Recognising and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 68, 928-944.
3. Pittenger, G., Madhumita, R., Niculina, I., McNulty, P., Baher, B., & Vinik, A. (2004). Intraepidermal nerve fibers are indicators of small fibers in both diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care*, 27(8), 1974-1979.

注:此文已发表在德国杂志 *klinikaarzt* 2003;32(8) 发表

(译件)

本文于 2010 年 2 月 11 日发表在《糖尿病护理杂志》

欧米诺测试的糖尿病患者足部皮肤湿润程度与足部溃疡发生相关

NICHOLAS TENTOLOURIS, MD, CHRISTINA VOULGARI, MD, STAVROS LIATIS, MD, ALEXANDER KOKKINOS, MD, IOANNA ELEFThERiADOU, MD, KONSTANTINOS MAKILAKIS, MD, KYRIAKI MARINOu, MD, NICHOLAS KATSIAMBROS, MD

First Department of Propaedeutic Medicine, Laiko General Hospital, Athens University Medical School, Athens, Greece

Running title: 干燥皮肤和足部溃疡

目的- 研究糖尿病患者足部皮肤的湿润程度和足部发生溃疡之间的关系

研究设计和方法- 共有 379 名糖尿病患者参与研究。周围神经病变以神经病变症状分数, 神经病变功能障碍分数, 振动感觉阈值和 10 克单丝尼龙针感觉测试结果为基础进行评估。使用欧米诺诊断该哦额对足部皮肤湿度进行评估。

结果 - 足部溃疡患者的周围神经病变更严重, 而且欧米诺反应显示异常率更高。MLR 回归分析法显示使用神经病变检测方法足部溃疡异常率增加, 使用欧米诺检测也一样。

结论 - 糖尿病患者欧米诺检测反应显示结果异常与足部溃疡相关。该发现如得到确认, 显示欧米诺检测具有预示性, 则说明欧米诺检测可在未来作为预测足部溃疡发生的筛选测试。

周围交感神经的损伤会导致运动神经障碍, 表现为足部皮肤干燥, 并产生足茧、皲裂, 最终发生足部溃疡 (1, 2)。美国糖尿病学会 (ADA) 建议通过检查运动神经来诊断糖尿病神经病变 (3); 但是, 由于目前缺乏准确的仪器, 限制了对运动神经功能及其对足部溃疡影响的研究。欧米诺测试 (德国 miro 公司) 是诊断足部皮肤湿度的新型可视方法。研究假设是糖尿病患者欧米诺反应结果异常和足部溃疡相关。

研究设计和方法

379 名成年人参与了此项研究。排除标准 75 岁以上, 脚手血压比值 ABI<0.5, 使用 cockcroft-gault 公式计算得出 CCr<30ml/min, 进行过截肢手术, 严重的足部总站或感染, 其他原因而非糖尿病引起的神经病变。受试者身体和临床特征见表 1。

周围神经病变的诊断是根据症状 (神经病变症状分数; NSS) 和功能障碍 (神经病变功能障碍分数; NDS) 的结果评估。此外, 还使用美国产的 Biothesiometer 和 Semmes-Weinstein 10 克单丝尼龙针测量震动感觉阈值。使用单丝尼龙针测量足底 (大脚趾对下, 第一和第五跖骨) 3 次, 如无法感知尼龙针刺激则视为异常。欧米诺的测试方法是, 患者坐位, 把

注: 本文于 2010 年 2 月 11 日发表在《糖尿病护理杂志》

欧米诺分别应用于双足第一跖骨下，留置 10 分钟。10 分钟时结果分正常（膏贴为粉红色），或异常（保持蓝色或夹杂粉色和蓝色）（4，5）。如出现以下任意点则视为患有周围动脉疾病（PAD）：间歇性跛行或腿部动脉血管重建术；足部脉搏减弱或消失；ABI<0.9。

差异性的测量根据具体的特征使用参数或非参数方法检验，使用 χ^2 检验方法对比较组数据。通过 *ivariate* 或 *multivariate logistic* 回归分析法（后逐步法）寻找研究参数和足部溃疡的关系。计算足部溃疡的各种风险因素和欧米诺测试的受试者操作特性曲线（ROC）下的区域。ROC 曲线下的区域显示测试对于预测足部溃疡的有用程度。P 值<0.05 则认为是具有统计显著性。

结果

与没有足部溃疡的糖尿病患者相比，足部溃疡的患者多为男性，糖尿病病程较长，血糖控制差，多数患有周围神经病变和周围动脉疾病。足部溃疡患者 NSS, NDS 和 VPT 的值更高，单丝尼龙针测试感觉障碍和欧米诺检测结果异常率更高（表 1）。神经病变患者和神经-缺血溃疡患者之间欧米诺检测没有明显差异（P=0.30）。

Univariate Logistic 多元回归分析显示，男性、糖尿病病程较长、血糖控制差、NSS、NDS 和 VPT 的值更高、单丝尼龙针测试感觉障碍和欧米诺检测结果异常的患者发生足部溃疡的风险增加。Multivariate logistic 多元回归分析通过对年龄、性别、糖尿病病程、A1C、NSS 和 PAD 情况的调整后显示，NDS、VPT 的值更高、单丝尼龙针测试感觉障碍和欧米诺检测结果异常的患者发生足部溃疡的风险增加（表 1）。

确认溃疡患者 ROC 曲线下区域 VPT ≥ 25 VS. <25 Volts 为 0.76 ± 0.02 （P<0.001；敏感性 85.4%；特异性 67.6%），NDS ≥ 6 VS. <6 为 0.76 ± 0.02 （P<0.001；敏感性 75.7%；特异性 77.8%），单丝尼龙针结果（感觉障碍与有感觉比较） 0.72 ± 0.03 （P<0.001；敏感性 57.4%；特异性 86.3%），欧米诺结果（结果异常与正常比较） 0.71 ± 0.03 （P<0.001；敏感性 97.1%；特异性 49.3%）欧米诺的 ROC 曲线下区域和 VPT、NDS 和单丝尼龙针检查的 ROC 曲线下区域相比较没有明显差异。使用欧米诺没有不良反应。

结论

本研究显示足部皮肤干燥程度和足部溃疡相关。亚临床运动神经障碍可以在糖尿病早期发现，即使在神经传导速度正常的个体也能发现（9）。研究发现使用欧米诺测试 95% 足部溃疡患者均有足部皮肤干燥情况。这些研究发现与以前通过对足部溃疡患者测试交感皮肤反应评估运动神经障碍得出的数据是一致的。

值得注意的是，ROC 曲线下区域的数字得出的比较结果显示，欧米诺测试和其他测量神经情况以预测足部溃疡的方法如 VPT、NDS 和单丝尼龙针一样有提示性。

使用简单可靠的方法确诊潜在发生足部溃疡风险的病人具有临床意义。美国糖尿病协会建议合并使用 pinprick、温度、震动和 10 克单丝尼龙针以及关节反射作为检测手段（11）。我们的研究发现显示欧米诺可以加入作为筛选手段之一用于预测足部溃疡发生。欧米诺测试的好处是简单、可广泛使用、对周围神经病变的检测率高，重复性好（5，12）。此外，它还能让患者安全地自行检测。

这是一个横断面研究，未能建立起足部湿润程度和足部溃疡之间的表面关系。此外，尽管调查显示风险比率大，表明欧米诺结果异常和足部溃疡有关，但置信区间很大，因此对研究的发现应谨慎解读。

总之，欧米诺检测足部皮肤干燥与足部溃疡发生相关。这个发现，如果未来获得确认，可加入作为预测糖尿病患者发生足部溃疡风险的筛选测试。

注：本文于 2010 年 2 月 11 日发表在《糖尿病护理杂志》

参考文献 (见英文原文)

表 1 统计数据和临床特点以及研究参数和足部溃疡相关性 (风险系数, 95%CI)

	Without FU (N=258)	With FU (N=121)	P
Age (years)	60.0 ± 11.7	63.2 ± 10.2	0.86
Male/female n (%)	130 (50.4)/ 128 (49.6)	84 (69.4)/37 (30.6)	0.001
Type 1/type 2 diabetes n (%)	15 (5.8)/ 243 (94.2)	8 (6.6)/113 (93.4)	0.46
Duration of diabetes (years) (median value, IQR)	10.0 (5.0-16.0)	18.0 (10.0-25.0)	<0.001
A1C (%)	7.4 ± 1.6	9.2 ± 2.4	<0.001
VPT (Volts)	21.5 ± 11.6	37.4 ± 12.2	<0.001
VPT ≥ 25 Volts n (%)	85 (32.9)	101 (83.5)	<0.001
NSS (median value, IQR)	4.5 (0.0-6.0)	6.0 (4.0-7.0)	<0.001
NDS (median value, IQR)	2.0 (0.0-5.0)	7.0 (6.0-10.0)	<0.001
NDS ≥ 6 n (%)	62 (24.0)	92 (76.0)	<0.001
Monofilament insensation n (%)	36 (14.0)	70 (57.9)	<0.001
Neuropathy n (%)	114 (44.2)	114 (94.2)	<0.001
Ankle-brachial pressure index	1.00 ± 0.22	0.98 ± 0.22	0.050
Peripheral artery disease n (%)	42 (16.3)	31 (25.6)	0.09
Abnormal Neuropad result n (%)	135 (52.3)	115 (95.0)	<0.001
Univariate analysis			
	Odds ratio	95% CI	
Age (1 year)	1.00	0.98-1.02	0.56
Gender (male vs. female)	1.83	1.14-2.95	0.01
Duration of diabetes (1 year)	1.08	1.05-1.11	<0.001
A1C (1%)	1.32	1.18-1.74	0.002
NSS (1 unit)	1.24	1.13-1.36	<0.001
NDS (1 unit)	1.61	1.45-1.79	<0.001
NDS ≥ 6 vs. <6	10.7	6.25-18.40	<0.001
VPT (1 Volt)	1.10	1.08-1.13	<0.001
VPT ≥ 25 vs. <25 Volts	12.23	6.20-22.68	<0.001
Monofilament result (insensation vs. sensation)	8.33	4.18-16.59	<0.001
Neuropad result (abnormal vs. normal)	17.3	7.36-40.8	<0.001
Peripheral artery disease (yes vs. no)	1.84	1.07-3.10	0.02
Multivariate analysis*			
Model 1			
NDS ≥ 6 vs. <6	6.70	3.31-13.35	<0.001
Model 2			
VPT ≥ 25 vs. <25 Volts	11.91	6.03-21.86	<0.001
Model 3			
Monofilament result (insensation vs. sensation)	6.40	3.09-13.28	<0.001
Model 4			
Neuropad result (abnormal vs. normal)	16.28	6.27-38.24	<0.001

数据位平均值± SD, 另有说明除外。IQR: 四分位数间距, VPT: 震动感觉阈值, NSS: 神经病变症状分数, NDS: 神经病变障碍分数。

性别, NDS≥6 VS. <6, VPT≥ 25 VS. <25Volts, 单丝尼龙针结果 (感觉障碍 VS. 有感觉), 欧米诺测试 (异常 VS. 正常), 周围动脉疾病 (是 VS. 否) 作为分组变量; 所有其他变量在 Univariate 和 multivariate 分析中作为连续变量分析。Models 1-4 除年龄、性别、糖尿病病程、A1C、NSS 和周围动脉疾病经过调整。

注: 本文于 2010 年 2 月 11 日发表在《糖尿病护理杂志》

糖尿病足部汗腺分泌功能与周围神经病变及周围血管病变的关系

谢新荣 赵戈于 马春苏 欧玉明 (广西民族医院内分泌代谢科, 广西 南宁 530001)

【摘要】目的 研究2型糖尿病(T2DM)患者足部汗腺与周围神经病变及周围血管病变的关系。**方法** 分别采用血管彩色B超和欧米诺汗印法(新壹诊断膏贴, Neuropad)对98例T2DM患者进行汗腺分泌功能检测及周围血管检测, 计算欧米诺汗印块左右足开始及完全变色时间。结果 糖尿病周围血管病变左足及右足欧米诺汗印块开始变色时间分别为 (3.7 ± 2.66) min, (3.61 ± 2.56) min, 左足及右足欧米诺汗印块完全变色时间分别为 (22.07 ± 9.97) min, (20.94 ± 10.71) min; 显著高于糖尿病无周围血管病变组($P < 0.05$)。结论 糖尿病合并周围血管病变患者足部汗腺分泌功能差。

【关键词】 糖尿病周围血管病变; 欧米诺汗印; 汗腺功能

【中图分类号】 R589 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9202(2012)22-4859-03; doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2012.22.001

Relation between the function of sudomotor nerve in foot and diabetic peripheral neuropathy and the peripheral vascular disease in patients with diabetes mellitus

XIE Xin-Rong, ZHAO Yi-Yu, MA Chun-Su, et al.

Department of Endocrinology and Metabolism, Guangxi National Hospital, Nanning 530001, Guangxi, China

【Abstract】Objective To study the relation between the function of sudomotor nerve in foot and diabetic peripheral neuropathy (DPN) and the peripheral vascular disease (PVD) in patients with diabetes mellitus. **Methods** 98 cases with type 2 diabetic mellitus patients were selected. Neuropad (a new diagnostic tool) and intravascular ultrasound were used to detect sudomotor nerve function and DPN. Time for the beginning and completing colour change of Neuropad in the left and right foot were calculated. **Results** Time for beginning colour change of Neuropad in type 2 diabetic patients with peripheral vascular disease in left and right foot were (3.7 ± 2.66) min, (3.61 ± 2.56) min respectively. Time for completing colour change of Neuropad in type 2 diabetic patients with peripheral vascular disease in left and right foot were (22.07 ± 9.97) min, (20.94 ± 10.71) min respectively. Above changes were significantly higher than those of without peripheral vascular disease ($P < 0.01$). **Conclusions** Time for beginning and completing colour change of Neuropad in type 2 diabetic patients with peripheral vascular disease is more higher than those of without peripheral vascular disease. The function of sudomotor nerve in type 2 diabetic patients with peripheral vascular disease is worse than that of without peripheral vascular disease.

【Key words】 Peripheral vascular disease; Neuropad; Function of sudomotor nerve

糖尿病足部自主神经病变早期表现在足部汗腺受损, 足皮肤出汗减少, 导致足部皮肤干裂, 甚至继发感染, 而诱发糖尿病足。糖尿病足形成以及预后还与感觉运动神经病变和血管病变有关。自主神经与血管病变之间关系未见研究报道^[1], 与感觉运动神经病变之间也存在一些关系, 但具体还有很多环节不清, 两方面均需要进一步补充。本文利用临床常用的检查诊断方法, 在98例糖尿病患者中, 交叉研究三者之间的关系。

1 对象与方法

1.1 病例选择 收集2010年1~6月期间住院的2型糖尿病T2DM患者(符合1999年WHO糖尿病诊断标准)98例, 男58例, 女40例, 年龄45~70岁, 平均 (60.84 ± 7.69) 岁, 糖尿病病程2~15年, 其一般临床资料见表1。入选患者均需排除急性糖尿病并发症, 慢性糖尿病并发症如视网膜病变、肾脏病变和糖尿病足部溃疡; 还需要排除严重的并发症如脑卒中、心脏病和颈动脉狭窄。入选患者均经过病史询问、体格检查(如身高、体重、血压、10 g尼龙丝)和常规生化检查, 包括血糖、

HbA_{1c}、C反应蛋白(CRP)、尿微量白蛋白(U-ALB)等。98例糖尿病患者根据下肢动脉血管彩超检查结果分两组: 血管病变组54例(55.1%), 无血管病变组44例(44.9%)。按是否合并神经病变分为神经病变组及无神经病变组, 其中合并神经病变组70例(71.4%), 无神经病变组28例(31.1%)。血管病变组患者病程、HbA_{1c}、CRP、U-ALB均比无血管病变组高($P < 0.05$), 而年龄、BMI、舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PG)在两组中无明显差异($P > 0.05$)。在神经病变组与无神经病变组两组中, 神经病变组年龄、病程、HbA_{1c}、CRP、U-ALB均比无神经病变组高($P < 0.05$)。见表1。

1.2 主要指标检查方法与诊断标准

1.2.1 足部自主神经功能测定 采用德国CmbH公司生产的欧米诺诊断膏贴^[2], 方法简述如下: 检测时室温维持在20℃~25℃。测试前, 先嘱受试者卧床休息15 min, 除去鞋袜5 min后, 由专职糖尿病足护士将欧米诺诊断膏贴贴于双侧胫骨前相应部位, 并开始记录开始由蓝色变粉红色所需的时间及完全变成粉红色的时间, 正常人10 min内完全由蓝色变为粉红色, 10 min内颜色未发生或部分发生变色为阳性。

1.2.2 糖尿病周围神经病变的检查与诊断 采用密歇根大学的DNS评分法^[3], 包括振动觉、足背温度觉、触觉测试及跟

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅立项课题(No. Z2008028)

第一作者: 谢新荣(1974-), 女, 副主任医师, 硕士, 主要从事糖尿病慢性并发症研究。

反射检查,前3项存在计0分,缺失计1分;第4项存在计0分,缺失计1分,消失计2分。总分0~10分,积分 ≥ 3 分,并排除颈椎病变或其他原因神经病变做出诊断。振动觉采用振动觉阈值(VPT)测定法,大于25分可以判断存在神经病变^[4]。

1.2.3 下肢血管病变检查方法与诊断 使用美国 Agilent 公司产 SONOS4500 型彩色多普勒超声诊断仪,探测患者双侧股动脉、腘动脉、胫动脉、足背动脉,测血管内径、血流峰值、内膜厚度、血流频谱等。如发现下列指标中两项以上异常,诊断为下肢血管病变^[5]:①动脉内膜厚度 ≥ 1 mm;②血管内膜不厚但回声增强;③血管内斑块(单发、多发、弥漫);④血管管腔狭窄。

表1 入组患者分组情况与基本临床资料($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女	年龄(岁)	病程(年)	DBP(mmHg)	SBP(mmHg)	BMI(kg/m ²)	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	CRP(mg/L)	U-ALB(mg/dl)
总计	58/40	60.84 $\pm$ 7.69	5.64 $\pm$ 3.65	80.44 $\pm$ 12.08	137.05 $\pm$ 23.72	23.73 $\pm$ 2.61	10.15 $\pm$ 3.97	16.08 $\pm$ 5.74	8.26 $\pm$ 1.92	2.3 $\pm$ 1.95
无血管病变组	19/25	60.27 $\pm$ 8.38	4.90 $\pm$ 2.19	79.9 $\pm$ 11.39	132.18 $\pm$ 21.81	22.55 $\pm$ 1.95	10.75 $\pm$ 4.03	15.75 $\pm$ 5.92	7.62 $\pm$ 1.65	2.02 $\pm$ 0.83
有血管病变组	22/32	61.74 $\pm$ 6.42	6.31 $\pm$ 4.14 ¹⁾	80.56 $\pm$ 11.82	139.78 $\pm$ 23.16	23.06 $\pm$ 1.64	9.60 $\pm$ 3.41	15.85 $\pm$ 5.31	8.61 $\pm$ 2.15 ¹⁾	2.47 $\pm$ 1.06 ¹⁾
有神经病变组	45/25	61.46 $\pm$ 8.49 ²⁾	6.06 $\pm$ 3.9 ²⁾	81.00 $\pm$ 12.18	139.43 $\pm$ 25.67	23.01 $\pm$ 1.72	10.2 $\pm$ 4.62	16.04 $\pm$ 6.27	8.57 $\pm$ 1.92 ²⁾	2.66 $\pm$ 2.96 ²⁾
无神经病变组	14/14	58.11 $\pm$ 6.76	4.29 $\pm$ 3.31	79.67 $\pm$ 12.63	132.89 $\pm$ 22.51	23.10 $\pm$ 2.08	10.32 $\pm$ 3.32	17.27 $\pm$ 5.1	7.71 $\pm$ 1.67	0.97 $\pm$ 0.87

与无血管病变组比较:1) $P < 0.05$; 与无神经病变组比较:2) $P < 0.05$

表2 糖尿病血管病变组与无血管病变组欧米诺开始变色、完全变色时间、VPT比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	欧米诺开始变色时间(min)		欧米诺完全变色时间(min)		VPT(分)	
		左足	右足	左足	右足	左足	右足
血管病变组	54	3.7 $\pm$ 2.66 ¹⁾	3.61 $\pm$ 2.56 ¹⁾	22.07 $\pm$ 9.97 ¹⁾	20.94 $\pm$ 10.71 ¹⁾	20.25 $\pm$ 10.47 ¹⁾	20.62 $\pm$ 9.8 ²⁾
无血管病变组	44	2.36 $\pm$ 1.86	2.00 $\pm$ 1.37	15.18 $\pm$ 7.78	15.30 $\pm$ 7.57	7.29 $\pm$ 1.05	12.3 $\pm$ 5.33

与无血管病变组比较:1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$

2.2 感觉运动神经与自主神经病变的关系 神经病变组欧米诺开始变色与完全变色时间明显高于无神经病变组($P < 0.01$),提示感觉运动神经与自主神经病变有明显关系,见表3。

表3 糖尿病神经病变组与无神经病变组

欧米诺开始变色、完全变色时间的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	欧米诺开始变色时间(min)		欧米诺完全变色时间(min)	
		左足	右足	左足	右足
神经病变组	70	5.78 $\pm$ 2.53 ¹⁾	3.62 $\pm$ 2.46 ¹⁾	23.74 $\pm$ 8.40 ¹⁾	23.12 $\pm$ 8.67 ¹⁾
无神经病变组	28	1.32 $\pm$ 0.48	1.14 $\pm$ 0.35	8.00 $\pm$ 2.23	7.87 $\pm$ 2.32

与无神经病变组比较:1) $P < 0.01$

2.3 相关分析 糖尿病血管病变组欧米诺完全变色时间与年龄、病程、HbA1c及VPT呈显著正相关($r = 0.32, 0.36, 0.26$ 及 $0.49, P < 0.01$),扣除年龄、病程因素后,完全变色时间仍与HbA1c及VPT呈显著正相关。

3 讨论

本研究采用的欧米诺是一种新型诊断膏贴,主要检测支配汗腺的自主神经功能。根据欧米诺完全变色时间判断是否存在有足部自主神经病变。本研究提示合并血管病变患者足部汗腺功能比无周围血管病变患者汗腺功能差,足部自主神经病变发生概率比无血管病变者高。而且糖尿病合并血管病变患

1.3 统计学处理 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计用组间 t 检验或方差分析;计数资料直接计数或用比率表示,比较用 χ^2 检验;糖尿病下肢血管病变、神经病变和足部自主神经病变间关系,用相关或偏相关分析。

2 结果

2.1 糖尿病血管病变与糖尿病自主神经病变的关系 血管病变组欧米诺开始变色与完全变色时间明显高于无血管病变组;周围血管病变组VPT明显高于无血管病变组(均 $P < 0.05$),提示合并血管病变者足部汗腺功能差,血管病变与自主神经病变及运动神经病变关系密切。见表2。

者其运动神经功能障碍也比无血管病变患者高,考虑这与下肢血管阻塞、微循环障碍,神经营养功能障碍明显相关。我们研究同时发现,糖尿病神经病变组欧米诺完全变色时间明显大于无神经病变组,其完全变色时间的长短与自主神经病变的严重程度相关,而且随着病程延长汗腺功能减退越严重。

通过DNS评分法和振动觉阈值检查发现神经病变发生率71.4%,较文献报道的患病率高^[6],可能与我们选择的病人年龄、病程较长有关系。同时发现,糖尿病病程越长、长期血糖控制差者越容易发生糖尿病周围血管病变及神经病变。本文结果说明CRP是致T2DM及其血管、神经并发症的危险因素,这与国外研究报告一致^[7,8]。本研究提示周围血管病变及神经病变患者更容易合并糖尿病肾病,相关分析显示血管病变组扣除年龄因素、糖尿病病程、血清HbA1c及VPT与欧米诺汗印法变色时间呈正相关,这与以往针对大神经病变的检测结论一致^[9],自主神经病变的发展与糖尿病病程和血糖控制情况有关。血糖控制不佳对病程进展起主要作用,而且当合并有其他微血管并发症时会加速自主神经病变的发展^[10]。

当然,由于观察时间短,研究的病例不多,未能观察到血糖控制理想后能否使已经存在的合并有血管病变的足部汗腺功能受恢复,尚待增加病例数后进一步研究。另外在病例选择上,能增加神经传导速度及血管造影等检查,对神经病变及血管病变的诊断符合率更佳。

综上所述,糖尿病合并周围血管病变时,更容易出现微血

管及周围神经的损害,导致足部汗腺分泌功能受损,这与徐咏平等^[11]研究报告一致,因此建议糖尿病患者早期检查是否合并有血管病变及足部汗腺功能检查,并及时使 HbA_{1c} 达标,以延缓糖尿病血管及神经并发症,防止足部溃疡的形成。

4 参考文献

- 1 Steeper R. A critical review of the aetiology of diabetic neuropathic ulcers [J]. J Wound Care, 2005; 14 (3): 101-3.
- 2 Papanas N, Giannakakis G, Gapsis E, et al. Use of the new indicator test (Neuropad) for the assessment of the staged severity of neuropathy in type 2 diabetic patients [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2007; 115 (1): 58-61.
- 3 Fedele D, Comi G, Coscilli C, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee [J]. Diabetes Care, 1997; 20 (5): 836-43.
- 4 Mathin CL, Waberski BH, Pop Busui R. Vibration perception threshold as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the diabetes control and complication trial / epidemiology of diabetes interventions and complications [J]. Diabetes Care, 2010; 33 (12): 2635-41.
- 5 潘长玉,高妍,袁申元,等. 2型糖尿病下肢血管病变发生率及相关因素调查[J]. 中国糖尿病杂志, 2001; 9 (6): 323-6.
- 6 沈琴,贾伟平,包玉倩,等. 上海社区糖尿病及糖调节受损人群周围神经病变的横断面调查[J]. 上海医学, 2009; 32 (5): 374-8.
- 7 Freeman DJ, Norrie J, Calzavara MJ, et al. C reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study [J]. Diabetes, 2002; 51 (5): 1596-600.
- 8 Haidari M, Javadi E, Sadeghi B, et al. Evaluation of C reactive protein, a sensitive marker of inflammation as a risk factor for stable coronary artery disease [J]. Clin Biochem, 2001; 34 (4): 309-15.
- 9 Dobretsov M, Romanovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: triggers and mechanisms [J]. World J Gastroenterol, 2007; 13 (2): 175-91.
- 10 Valensi P, Parfitts J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications the French Multicenter Study [J]. Metabolism, 2003; 52 (7): 815-20.
- 11 徐咏平,邓康平,张木助. 糖尿病周围血管病变对周围神经病变的影响[J]. 中国康复, 2007; 22 (2): 85-7.

[2011-08-08 收稿 2011-10-10 修回]

(编辑 曹梦园)

泌汗功能检测对糖尿病周围神经病变的早期诊断价值

沈洁, 曹瑛, 韩亚娟, 罗祥容, 谢翠华, 李际敏, 薛耀明(南方医科大学南方医院内分泌代谢科, 广东广州 510515)

摘要:目的 评估汗印法检测周围自主神经泌汗功能对2型糖尿病周围神经病变(DPN)早期诊断的价值。方法 采用密歇根糖尿病神经病变积分(DNS)将98例住院2型糖尿病患者分为有周围神经病变组(DN组)和无周围神经病变组(DC组),40例健康志愿者为对照组(NC组)。采用汗印法诊断膏贴(欧米诺,德国 Miro VerbaDNStoffe GmbH 公司)对3组进行周围自主神经泌汗功能评估,观察3组膏贴变色时间,计算汗印法相对于DNS检测结果的灵敏度和特异度及变色时间与DNS评分的相关性。结果 NC、DC、DN组平均变色时间(min)分别为 4.0 ± 0.6 、 4.3 ± 1.2 和 23.0 ± 6.1 ,3组间比较均有显著性差异($P < 0.05$)。使用汗印法诊断膏贴DPN检出率为62.2%,高于DNS测得的57.1%($P > 0.05$)。相对于DNS评分法,汗印法诊断DPN的灵敏度为92.8%,特异度为78.5%,阳性预测值为93.2%,阴性预测值78.6%,诊断符合率86.7%。DNS评分与汗印法诊断膏贴变色时间呈显著正相关($r = 0.46$, $P < 0.05$)。结论 汗印法是一种客观、简易、可靠的检测方法,对糖尿病患者足部泌汗功能的检测有助于预测和早期发现DPN;汗印膏贴的量化特点可能用于评估DPN的严重程度。

关键词:汗印法;糖尿病周围神经病变;泌汗异常;糖尿病足

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-4254(2007)08-1210-05

Sweat function evaluation for early diagnosis of diabetic peripheral neuropathy

SHEN Jie, CAO Ying, HAN Ya-juan, LUO Xiang-rong, XIE Cui-hua, LI Ji-min, XUE Yao-Ming

Department of Endocrinology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical value of sweat function examination in early diagnosis of diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** Ninety-eight hospitalized type 2 diabetic patients with or without DPN (DN and DC groups) according to Michigan Diabetic Neuropathy Score (DNS) and 40 healthy volunteers (NC group) were evaluated for their sweat function of the feet in relation to the peripheral autonomic nerve with sweat printing method using Neuropad. The Neuropad color-changing time was recorded to assess the sensitivity and specificity of sweat printing methods relative to DNS for DPN evaluation, and the correlation of the Neuropad color-changing time to DNS score was analyzed. **Results** The average Neuropad color-changing time was 4.0 ± 0.6 , 4.3 ± 1.2 and 23.0 ± 6.1 min in NC, DC, and DN groups, respectively, showing significant differences between the 3 groups ($P < 0.05$). The morbidity rate detected by sweat printing method was 62.2%, similar to that detected by DNS (57.1%, $P > 0.05$). The sensitivity of the sweat printing method for DPN diagnosis was 92.8%, with specificity of 78.5%, positive predictive value of 93.2%, and negative predictive value of 78.6%. DNS showed significant positive correlation with the Neuropad color-changing time ($r = 0.46$, $P < 0.05$). **Conclusion** Sweat printing method provides an objective, simple and reliable method for sweat function evaluation of the feet of type 2 diabetic patients to help in early DPN diagnosis, and quantification of the results of sweat printing method can be indicative of the DPN severity.

Key words: sweat printing methods; diabetic peripheral neuropathy; sweating dysfunction; diabetic foot

糖尿病周围神经病变(DPN)是最常见的糖尿病慢性并发症,也是导致糖尿病足溃疡的重要原因^[1]。据统计,有超过50%的DPN患者没有症状,糖尿病下肢截肢的患者中约60%与神经病变有关^[2]。早期检测出可逆性的神经病变对预防糖尿病足溃疡的发生及改善糖尿病患者的预后具有重要意义。目前常用的DPN诊断方法不仅复杂且多针对大神经病变,忽略了占周围70%的小纤维神经。自主神经病变是典型的小纤维神经,分布与其他周围神经一致。严重的周

围自主神经病变(DAN)可以促进足部溃疡的发生^[3]。作者采用一种新型汗印法诊断膏贴检测了98例DPN及无DPN糖尿病患者的足部自主神经泌汗功能,并与40例正常人进行比较,评估其对DPN诊断的意义及早期诊断价值。

1 对象和方法

1.1 对象

98例住院2型糖尿病患者,男51例、女47例,平均年龄(59.9 ± 6.1)岁,平均糖尿病病程(11.9 ± 4.4)年,均符合1999年WHO糖尿病诊断标准。对照组为40名健康志愿者,男22例、女18例,平均年龄(55.9 ± 6.9)岁。排除周边动脉闭塞性疾病、慢性酗酒、

收稿日期:2007-05-22

作者简介:沈洁(1966-),女,硕士,副教授,副主任医师,电话:020-61641632, E-mail: shenjiedr@163.com,主要研究方向:糖尿病及其并发症发病机制

甲状腺疾病、腰椎疾病、服用影响自主神经功能药物及其他引起周围神经病变的疾病。

1.2 方法

1.2.1 血生化检查 清晨空腹静脉取血,离心分离血清,-20℃低温冰箱保存。全自动生化分析仪测定空腹血糖(FBG),HbA1c采用高效液相色谱离子交换层析法,用美国伯乐公司D-10糖化血红蛋白测定仪。

1.2.2 DPN 诊断 采用密歇根大学提出的DNS(Neuropathy Disability Score)评分法^[4,5]:振动觉阈值(128 Hz TF)、足背部温度觉(Warm/cold)、痛觉测试(Neuro-tips)及踝反射检查,前3项存在记0分,缺失计1分;第4项存在计0分,减弱计1分,消失计2分。总分0-10分,DNS≥3分可诊断。

1.2.3 汗印法 采用欧米诺汗印法诊断膏贴(德国GimbH公司)进行检测。所有受试者除去鞋袜平卧病床,5 min后贴于双侧跖骨头1/II部位进行检测。使用标准的颜色表,测定开始变色及完全由蓝色变为粉红所需的时间。诊断标准为10 min内颜色完全变为阳性,未完全变化者为阴性。阳性患者存在周围自主神经汗功能异常。

1.3 统计学处理

采用SPSS10.0软件对所有数据进行统计学处理,实验数据计量资料以均数±标准差表示。两组间计量资料比较用独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)。计数资料以百分率表示,采用四格表卡方检验。双变量相关性分析采用等级相关系数(Spearman相关系数)的非参数方法。

2 结果

接受检测的98例2型糖尿病患者DNS≥3分者56例,<3分者42例,分别为DN组和DC组。NC组DNS评分均为0分。汗印法检测平均变色时间,NC、DC、DN组平均变色时间(min)分别为4.0±0.6,4.3±1.2和23.0±6.1,3组间比较均有显著性差异($P<0.05$)。所有测试对象中,双足汗印法变色时间无显著差异($P>0.05$,表1)。

DNS评分法检测的DPN发病率为57.1%,汗印法为62.2%,两种DPN检测方法无显著差异($\chi^2=0.530,P=0.467$)。与DNS评分法相比,汗印法检测DPN的灵敏度为92.8%,特异度为78.5%,阳性预告值93.2%,阴性预告值78.6%,诊断符合率达86.7%。Pearson相关分析显示,DNS评分与汗印法诊断膏贴变色时间呈显著正相关($r=0.46,P=0.012$)。DN组患者年龄、糖尿病病史、HbA1c与DNS评分及汗印法

变色时间均呈显著正相关($P>0.05$),FBG与二者无相关关系($r=0.213,0.186,P>0.05$)。

表1 三组FBG,HbA1c,DNS评分及汗印法变色时间比较

Tab.1 Comparison of the FBG, HbA1c, DNS and time of paste color change between the 3 groups ($M \pm SD$)

Group	n	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	DNS	Time of neuropathic colour (min)	
					Left foot	Right foot
NC	40	4.90±0.50	5.30±1.40	0.60±0.00	4.00±0.60	3.90±0.80
DC	42	5.30±2.20	9.20±1.30	0.62±0.78	4.30±1.20	4.30±1.00
DN	56	11.30±5.50	11.20±2.00	4.30±2.70	23.00±6.10	22.90±6.20
F		8.20	5.17	69.62	19.94	20.43
P		0.00	0.02	0.00	0.00	0.00

3 讨论

DPN是目前公认的糖尿病患者并发足部溃疡的主要原因之一,它同时还是影响血糖稳定、促进其他糖尿病慢性并发症发生、发展的重要因素^[6]。DPN早期筛查不仅对预防足溃疡的发生具有重要意义,同时,通过促进血糖控制、改善生活习惯等,还可显著改善糖尿病患者的预后。临床上对DPN的诊断多采用10 g单纤维、振动仪、神经电生理检测等方法,近年来一些新的检测方法如感觉定量测定(QST)、CO₂激光束刺激诱发点等也已应用于临床。上述检测方法多只能对患者的感觉神经和运动神经病变等大纤维神经病变作出诊断,且部分费用昂贵,操作复杂。神经电生理研究发现,感觉神经传导速度中度减慢时才出现震动觉的丧失,当感觉神经和运动神经病变的症状在临床上得到确认时,通常已是糖尿病神经病变的晚期,治疗起来相当棘手,多难以取得良好效果^[7]。Sumner^[8]报道,对糖尿病人,无论尸检或活检,在光学显微镜或电镜下观察,小纤维神经受损不仅较大纤维神经更常见,且受累程度多较后者严重,提示小纤维神经病变可能出现在大纤维神经病变之前。目前针对小纤维神经病变的检测方法主要有:温度觉的冷热检测法(Warm/cold)和痛觉的针刺法(Neuro-tips),这些方法均存在易受主观因素影响及可重复性差等缺点。自主神经的节后传出纤维直径<1 μm,是典型的小纤维,分布与其他周围神经一致。由于方法学的原因,对周围神经病变的诊断一直未得到足够的重视。现有的检查如量化汗汗神经轴突反射试验(QSART)、温度调节性发汗试验(TST)、交感皮肤电位反应(SSR)等都因为检查程序复杂耗时,花费昂贵及需要高技术医务人员等不能得到推广。欧米诺是一种新型的检测泌汗神经功能的诊断膏贴,利用的是汗液与膏贴内化学成分结合后发生变色反应的原理,具有快速简便的特点。正常人使用欧米诺在10 min内颜色会由蓝色变

成粉红色的概率为 98%。Zick 等^[9]采用该方法与上述精密、昂贵的泌汗异常测试方法进行了比较,发现它们具有显著的相关性。国内在这方面的研究较少。我们采用这种方法与国际上常用的 DNS 评分法做了对比观察,结果显示 DNS 评分法的 DPN 检出率为 57.1%,汗印法为 62.2%。与 DNS 评分法相比,汗印法检测 DPN 的敏感度和特异度均比较高。

所有参加测试的患者中有 5.1% 用标准诊断工具测试显示没有神经病变(音叉、握动计、tip-therm),但汗印法检测发现已存在 DAN 病变导致的泌汗功能异常,提示糖尿病发展过程中小纤维神经病变的发生可能早于大纤维神经病变,也进一步提示外周自主神经病变可能早于 DNS 评分确诊之前。DN 组随着 DNS 评分的升高,青贴变色时间随之延长,提示变色时间与 DPN 病变程度相关。有报道 DNS 评分为 6 分时其预测糖尿病足溃疡发生的 RR 值是 6.3^[10],此分值时汗印青贴的变色时间是 25 min,该变色时间对糖尿病足溃疡的预测价值还需进一步的研究。

相关分析显示 DN 组年龄、糖尿病病史、血清 HbA_{1c} 汗印法变色时间呈正相关,这与以往针对大神经病变的检测结论一致^[11],提示 DAN 病变导致的泌汗功能异常也与这三者的升高有关,而控制血糖也是改善自主神经功能的重要措施之一。

综上所述,汗印法是一种客观、简易、可靠的糖尿病足部 DAN 病变(泌汗功能异常)的诊断方法,其结果与 DPN 关系密切。相对于标准音叉、10 g 单纤维、Tip-Therm 等检查方法,汗印法可以更早期的对糖尿病足部 DPN 病变做出诊断。汗印法的时间量化特点可用于评估 DPN 病变严重程度并预测糖尿病足溃疡发生风险。

(上接 1209 页)

1000~4000 Hz 的听敏度^[1],故本实验结果只能体现豚鼠较高频率的听力改变。

4 结论

镫骨切除术可引起豚鼠听力的轻度损失,对耳蜗功能影响小。引起听力损失的主要原因在于:(1)切除了镫骨,以人工镫骨替代,改变了原有的声音传导功能;(2)前庭窗开放,使一部分外淋巴丢失,影响了声波液体传导机制,从一定程度上改变了外毛细胞的生理环境。

参考文献:

[1] Adamczyk M, Appleton CM, Parodi G, et al. Stapedectomy in the

参考文献:

- [1] Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, et al. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues[J]. Mayo Clin Proc, 2006, 81(4 Suppl): S3-11.
- [2] Boulton AJ. The diabetic foot: a global view[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2000, 16(Suppl 1): s2-5.
- [3] Diem P, Luederach-Hofmann K, Navarro X, et al. Diagnosis of diabetic autonomic neuropathy: a multivariate approach[J]. Eur J Clin Invest, 2003, 33(8): 693-7.
- [4] Fedele D, Coni G, Coscelli C, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee[J]. Diabetes Care, 1997, 20(5): 836-43.
- [5] Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy [J]. Diabetes Care, 1994, 17(11): 1281-9.
- [6] Sima AA. C-peptide and diabetic neuropathy [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(9): 1471-88.
- [7] Chelouat-Herant F, Zek N, Khamliche H, et al. Exploration of small fibers for testing diabetic neuropathies[J]. Joint Bone Spine, 2005, 72(5): 412-5.
- [8] Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance[J]. Neurology, 2003, 60: 108-11.
- [9] Zick TS. Early detection of peripheral diabetic neuropathymessurement of perspiration in the diabetic foot[J]. Klinische, 2003, 32: 288-90.
- [10] Bax G, Figherazzi C, Pirulli F, et al. Reproducibility of Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). A comparison with tests using the vibratory and thermal perception thresholds[J]. Diabetes Care, 1996, 19(8): 904-5.
- [11] Dobresov M, Rommovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: triggers and mechanisms[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13 (2): 175-91.

guinea pig[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1999, 121(5): 581-4.

- [2] Falcone MT, Gajewski BJ, Antonelli PJ, et al. Hearing loss with stapedotomy in otitis media[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 129(6): 666-73.
- [3] 方耀云, 姚行秀, 梁酒长, 等. 老化豚鼠耳蜗毛细胞和螺旋神经节细胞定量研究[J]. 中国体视学与图像分析, 1996, 1(1-2): 64-7.
- [4] 崔 博, 左红艳, 吴晓权, 等. 豚鼠听性脑干反应参数 53 例分析[J]. 实验动物科学与管理, 2004, 21(4): 57-9.
- [5] 马兆鑫, 王正敏, 冯敬鲁. 豚鼠鼓阶开窗修复后内耳变化的初步观察[J]. 上海医科大学学报, 1999, 26(6): 444-6.
- [6] 戚福东, 赵纪余. 镫骨全切除和吸引噪声对豚鼠耳蜗功能与超微结构的影响[J]. 听力学及言语疾病杂志, 1998, 6(2): 74-7.
- [7] 梁酒长, 熊 斌, 王正敏. 耳科学[M]. 上海科学技术出版社, 2002: 134-6.
- [8] Isaacson DJ, Antonelli PJ. Labyrinthine fenestration in the guinea pig[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1999, 120(3): 394-9.

欧米诺汗印法诊断糖尿病自主神经病变

张之农 张 伟 王旭红

【摘要】 目的 评估出汗功能对糖尿病自主神经病变的诊断价值。方法 以 300 例 2 型糖尿病患者为实验组,40 名健康志愿者为对照组,对所有受试对象进行欧米诺汗印法功能评价。DNS 评分及相对于 10 g 单纤维、振动觉、温度觉、痛觉四项检查时周围神经病变诊断的敏感性和特异性进行评估。评价欧米诺汗印法对糖尿病周围神经病变早期诊断意义。结果 糖尿病周围神经病变组欧米诺汗印法变色时间为 (20.0 ± 7.2) min,显著高于糖尿病无神经病变组 (6.9 ± 1.1) min 和对照组的 (3.9 ± 0.7) min ($P < 0.01$)。我们同时发现欧米诺汗印法测得的周围神经病变发病率为 66.25%,略高于 DNS 测得的 65%。与 DNS 评分法相比,欧米诺汗印法诊断周围神经病变的灵敏度为 91.1%,特异度 84.7%,阳性预测值为 92.5%;单项的 10 g 单纤维、振动觉、足背温度觉、痛觉、立卧位血压测试的灵敏度分别为 87.3%、80.0%、86.8%、87.5%、81.1%,特异度 52.5%、36.7%、59.4%、51.2%、36.8%。欧米诺汗印法变色时间与 DNS 评分呈显著正相关 ($r = 0.46, P < 0.01$),优于其他 4 种单项检查。结论 欧米诺汗印法是一种简便、可靠、可行的糖尿病足部自主神经功能障碍的检测手段,有助于糖尿病周围神经病变的早期筛查,可以早期对糖尿病足部周围神经病变做出诊断。

【关键词】 糖尿病自主神经病变 欧米诺汗印法 出汗异常

Diagnosis of diabetic peripheral neuropathy by Neuropad sweat test ZHANG Zhi-long, et al. (Endocrine Department, Qinghai First Hospital, Qinghai, Heilongjiang 161000 China)

【Abstract】 Objective To evaluate the role of sweating function abnormality in early diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. Methods 300 type 2 diabetes patients hospitalized and 40 healthy volunteers were selected, all subjects were received neuropad sweat test, and estimate diabetic neuropathy score (DNS), identifications of (10g monofilament), vibration sensation, temperature sensation and pain sensation. Then they were carried out the sensitivity and specificity of the described method. Diagnosis of diabetic peripheral neuropathy were evaluated and compared. Results In the patients correspond to diagnostic standard of peripheral neuropathy (DNS). The time for colors change by Neuropad test was 20 ± 7.2 min, which was significantly higher than that of the patient group without peripheral neuropathy $(6.9 \pm 1.1 \text{ min}, P < 0.001)$, and healthy group $(3.9 \pm 0.7 \text{ min}, P < 0.001)$, we also found that the morbidity of peripheral neuropathy according to Neuropad was about 66.25%, a bit higher than that by DNS (65.0%). Compared with DNS diagnostic value, the sensitivity, specificity and positively predictive value of Neuropad method for diagnosis of peripheral neuropathy was 91.1%, 84.7% and 92.5% respectively. The sensitivity of 10 g monofilament, vibration sensation, temperature sensation and stabbing pain sensation was 87.3%, 80.0%, 86.8%, 87.5% and 81.1% respectively. The specificity of 10g monofilament, vibration sensation, temperature sensation, stabbing pain sensation and orthostatic hypotension was 52.5%, 36.7%, 59.4%, 51.2% and 36.8% respectively. Time for complete colour change of Neuropad had significantly positive correlation ($r = 0.46, P < 0.01$) with the DNS value and was better than the other tests. Conclusions The Neuropad is a convenient and valuable test. The Neuropad for the sweat function of foot is recommended for screening diabetic autonomic dysfunction.

【Key words】 Diabetic peripheral neuropathy Neuropad Sweating dysfunction

糖尿病周围神经病变是糖尿病最常见并发症之一,自主神经病变构成了周围神经的主要组成部分。糖尿病自主神经功能损害已经愈来愈受到重视,但其诊断率却很低。这主要是由于患者自主神经病变缺乏特异性,且早期症状隐匿,不易引起临床重视,待发现临床症状时,往往神经病理改变已发生不可逆改变。既往临床上采用的评价自主神经系统损害的方法操作复杂、可靠性差,使用受到很大的限制。我院采用欧米

诺汗印法检测了 160 例糖尿病病人足部自主神经汗功能,并与 40 例正常人进行比较,评估其对糖尿病周围神经病变早期诊断意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择在内科住院 2 型糖尿病患者 300 名,均来自本市,男 146 例,女 154 例,平均年龄 (57.3 ± 13.0) 岁。2 型糖尿病的诊断均符合 1999 年 WHO 糖尿病的诊断标准,排除外周动脉粥样硬化、慢性酗酒、甲状腺疾病、胶原疾病、有精神或心理疾病的、服用影响自主神经功能药物及其他引

作者单位:黑龙江省齐齐哈尔市第一医院内分泌科
邮 编 161000 收稿日期 2005-07-10

起周围神经病变的病例。对照组 40 例,由 40 名健康体检人员,男 26 例,女 14 例,平均年龄(50±12)岁。

1.2 研究方法

1.2.1 病例患者一般情况及病史,筛查糖尿病并发症,腰腿痛、臂周、体重、身高及血压。于次日测空腹血糖、肝肾功能、血脂及空腹 C 肽、糖化血红蛋白。

1.2.2 糖尿病周围神经病变的诊断标准 采用密歇根大学提出的 MDNS(Michigan Diabetic Neuropathy Score)评分法,诊断标准为 DNS 评分≥3。

1.2.3 欧米诺汗印法 采用德国 Guah 公司生产的欧米诺诊断膏贴。检测时室温维持在 20~25℃。测试前,先嘱受试者卧位休息 15 分钟,除去鞋袜 5 分钟后,由专职糖尿病足护士将欧米诺诊断膏贴贴于双侧胫骨头上 1/3 部位,并开始记录由蓝色变粉红色所需的时间(正常人 10 分钟内完全由蓝色变为粉红色),10 分钟内颜色未发生或部分发生变为阳性。

1.2.4 立位血压差 静卧后 5 分钟内站立,正常值收缩压下降<10 mmHg,若收缩压下降 20 mmHg 以上,自主神经病变可能性大,若下降>30 mmHg 为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 10.0 软件对数据进行统计学处理,两组间计量资料比较用独立样本 t 检验,多组间比较用

单因素方差分析,各相关变量间相关检验用相关或偏相关分析。

2 结果

2.1 欧米诺汗印法诊断糖尿病周围神经病变 199 例(64.83%),高于 DNS 组 129 例(64.83%),10 例 DNS 评分诊断阴性的糖尿病患者存在足汗障碍,与 DNS 相比,欧米诺汗印法诊断糖尿病周围神经病变的灵敏度为 91.1%,特异度 84.7%,阳性预测值为 92.5%,阴性预测值为 82.2%。

2.2 不同检测方法灵敏度与特异度比较 糖尿病周围神经病变组年龄、病程、HbA_{1c} 显著高于糖尿病无神经病变组($P<0.05$)见表 1。糖尿病周围神经病变组的欧米诺汗印法变色时间较无糖尿病无神经病变组($P<0.01$)。左右足变色无明显差异($P>0.05$)。10 g 单纤维、震动感觉阈值检测、足背温度觉、痛觉、立位血压差灵敏度分别为 87.3%、80.0%、86.8%、87.5%、81.1%,特异度 52.5%、36.7%、59.4%、51.2%、36.8%。

2.3 欧米诺汗印法完全变色时间与年龄、病程、HbA_{1c} 及 DNS 评分均呈显著正相关($r=0.30,0.34,0.28$ 及 $0.47, P<0.01$),扣除年龄、病程因素后,变色时间仍与 DNS 评分呈显著正相关,与性别无相关关系。

表 1 各组临床资料及欧米诺汗印法变色时间比较 ($\bar{x}\pm SD$)

组别	例数	年龄(岁)	病程(年)	HbA _{1c} (%)	欧米诺变色时间	
					左足	右足
糖尿病周围神经病变	199	56±12	8±6	10.5±2.6	20±5.9	21±3.2
糖尿病无神经病变	101	50±10	5±3	9.6±1.4	4.7±1.3	7.6±1.6
正常	0	50±12		8.5±1.3	3.8±0.6	3.9±0.7

表 2 不同检测方法诊断糖尿病周围神经病变 (例)

DNS 评分	10 g 单纤维		震动觉		温度觉		痛觉		立位血压差		欧米诺变色时间	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
≥3	24	75	44	155	145	54	119	80	43	156	184	15
<3	18	83	11	90	22	79	17	84	16	91	13	83

表 3 不同检测方法的灵敏度与特异度及预测值的比较 (%)

	10 g 单纤维	震动觉	温度觉	痛觉	立位血压差	欧米诺变色时间
灵敏度	87.3	80.0	86.8	87.5	81.1	91.1
特异度	52.5	36.7	59.4	51.2	36.8	84.7
阳性预测值	62.3	22.1	72.9	36.8	31.6	92.5
阴性预测值	82.2	89.1	78.2	83.2	90.1	82.2

3 讨论

糖尿病周围神经病变是糖尿病神经系统最常见的并发症。糖尿病周围神经病变主要累及感觉、运动及自主神经。糖尿病周围神经病的诊断主要依靠糖尿病病史、周围神经损害的体征、电生理的异常,并排除其他可能引起周围神经病的原因,如酒精中毒、药物中毒等。本研究 300 例(包括正常组)均符合标准。

糖尿病自主神经病变构成了糖尿病周围神经病的主要组成部分。其发病机制尚未完全阐明,代谢障碍及血管因素对糖尿病自主神经病变的发生有重要作用^[1-2]。自主神经病的早期临床症状及体征不明显,自主神经病变缺乏特异性,缺乏有效的检测手段,临床判断较为困难,但自主神经的诊断对临床很有意义。在实验中 10 g 单纤维、震动阈值的灵敏度为 87.

3%,80.0%。这些检测方法只对患者的感觉神经和运动神经病变等大纤维神经病变作出诊断。感觉神经传导速度中度减慢时才出现震动的丧失。当感觉神经和运动神经病变的症状在临床上得到确认时,通常已是糖尿病周围神经病的晚期^[3]。治疗效果欠佳,因此早期诊断依然不够。本实验是背温度觉、痛觉灵敏度分别为 86.8%、87.5%。温度觉的冷热检测法和痛觉的针刺法存在易受主观因素影响及可重复性差等缺点。

心血管自主神经功能检查是通过测量由于各种反射性活动而导致的心率和血压的改变来反映心脏和血管的自主神经功能状态。而在糖尿病早期时,由于自主神经尤其是迷走神经功能受损,心率不能随之变化,出现心率变异减小或相对固定,造成 VR 比值减小,且不易受各种条件反射的影响。国外已经有多项报道将其应用于糖尿病、高血压、冠心病、心室性猝死等自主神经功能状态的研究^[4]。在本实验立位血压差对 DNS 的灵敏度为 81.1%,特异度 36.8%,明显低于欧米诺组,产生此结果可能与以下因素有关 1)在糖尿病早期主要影响迷走神经功能,而后期才影响交感血管收缩功能。2)此外与年龄较大,动作迟缓,从卧位到立位的速度较慢有关。

足汗功能异常是评价交感神经损害的敏感性指标,自主

桂枝茯苓丸对荷瘤鼠 nm23 及 P53 蛋白表达的影响

罗晓庆 孙洪宇 王 慧 蒋瑞雪

【摘要】目的 探讨桂枝茯苓丸对 S180 荷瘤鼠肿瘤细胞 nm23 及 p53 蛋白表达的影响。**方法** 采用免疫组化 SABC 法检测 nm23 及 p53 蛋白的表达。**结果** 桂枝茯苓丸可促进肿瘤细胞中 nm23 蛋白的表达,降低肿瘤细胞中 P53 蛋白的表达。**结论** 桂枝茯苓丸具有抑制肿瘤细胞生长及转移的作用,其机制可能与抑制 P53 蛋白表达,促进 nm23 蛋白表达密切相关。

【关键词】 桂枝茯苓丸 nm23 p53 免疫组化法

根据临床观察及中医理论,肿瘤的发生机理归结为气滞、血瘀、痰结、毒聚、邪热内结、脏腑失调、经络阻滞等。其中血瘀是肿瘤形成发展的主要病理机制之一,而且贯穿病程的各个阶段。基于肿瘤与血瘀证的关系,活血化瘀已成为肿瘤临床较为常用的治法。通过活血化瘀,疏通经络,破瘀散结,扶正生新,达到止痛、消肿、散结、恢复正常气血运行的作用。中药药理研究证明^[1],有些活血化瘀药如莪术、三棱、当归、川芎、红花、赤芍、血、水蛭、穿山甲等对实验动物肿瘤模型有直接抑杀作用。

作者单位:黑龙江中医药大学在读研究生,现在齐齐哈尔医学院工作(罗晓庆)

齐齐哈尔医学院附属第三医院皮肤科(孙洪宇)

齐齐哈尔医学院(王慧,蒋瑞雪)

编 号 161096 收稿日期 2009-07-27

神经的节后传出纤维直径 $<1\mu\text{m}$,是典型的小纤维,分布与其他周围神经一致。但由于方法学的原因,对糖尿病自主神经病变的诊断无法广泛运用,因现有的检查如量化汗神经轴突反射试验和温度调节性发汗试验,皮肤交感电位反应等都因为检查程序复杂耗时,花费昂贵等不能得到推广。本实验中应用微米法进行测试,11.76%是用 DNS 评分法显示没有神经病变,但微米法检测发现已存在糖尿病周围神经病变导致的出汗功能异常。DN 是随着 DNS 评分的升高,微米法测定变色时间随之延长,提示变色时间与 DNP 病变程度相关。

相关分析显示 DN 值扣除年龄因素、糖尿病病程、血清 HbA_{1c} 与微米法测定变色时间呈正相关。这与以往针对大神经病变的检测结论一致^[12],提示糖尿病自主神经病变导致的出汗功能异常与血糖升高的时间长短与幅度有关,而控制血糖也是能否改善自主神经功能值得进一步探讨。

因此应用与常用于诊断糖尿病周围神经病变的音叉、痛、温觉检测和 10 g 的单丝尼龙丝检测方法比,微米法测定变色时间灵敏度高,而且不会受到研究者主观因素的影响。

4 结论

微米法测定是一种客观、简单、可靠的糖尿病足部自主神经功能障碍的检测手段,有助于糖尿病周围神经病变的早期筛查。可以早期对糖尿病足部周围神经病变做出诊断。

参 考 文 献

- [1] Dyck PJ, Giannini C. Pathological terations in the diabetic neuropathies of humans: a review[J]. Neuropathol Exp Neurol, 1996, 55(12): 181-193

桂枝茯苓丸(GFW)是活血化瘀代表方剂之一,本实验拟研究桂枝茯苓丸对 S180 荷瘤鼠肿瘤细胞生长及转移的影响。

1 材料与试剂

1.1 药物与试剂

1.1.1 桂枝茯苓丸(GFW) 桂枝茯苓丸的制备^[2] 桂枝、茯苓、桃仁、牡丹皮、赤芍各药等量,加适量水,浸泡 2 h,先文火后武火煎煮 2 次,经过滤除渣后,水浴浓缩,配成 1 g/ml 的水煎剂,置 4℃ 保存备用。生药由齐齐哈尔市中医医院提供。

1.1.2 环磷酰胺(CY) 江苏恒瑞医药股份有限公司(200 mg),批号: H32020857。

1.1.3 试剂盒 兔抗鼠 nm23 单克隆抗体:由武汉博士德生物技术有限公司提供;兔抗鼠 P53 单克隆抗体:由北京中杉金桥生物技术有限公司提供;SABC 免疫组化试剂盒,多聚磷酸酶、磷酸酶:由北京中杉金桥生物技术有限公司提供。

- [2] Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. Diabetes, 1997, 46(Suppl 2): 31-37
- [3] Santiago S, Espinosa ML, Perez-Comde MC, et al. Small fiber dysfunction in peripheral neuropathies[J]. Res Neurol, 1999, 18(6): 343-354
- [4] Chialini-Hernst F, Zerk N, Klemmiche H, et al. Exploration of small fibers for testing diabetic neuropathies[J]. Joint Bone Spine, 2005, 72(5): 412-415
- [5] Sumner CJ, Sheik S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathies in measurement of perspiration in the diabetic foot[J]. Neurology, 2003, 62: 288-290
- [6] Al, Erbas T, Stansberry KB, et al. Small fiber neuropathy and neuromuscular disturbances in diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001, 109(Suppl 2): 451-473
- [7] Nashed B, Yekini I, Irkec C, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy[J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 2002, 42(3): 181-185
- [8] Saglimo L, Sensi F, Giannini O, et al. Amplitude loss of electrically and magnetically evoked sympathetic skin responses in early stages of dysautonomia[J]. Clin Auto Res, 1999, 9(1): 510
- [9] Chialini-Hernst F, Zerk N, Klemmiche H, et al. Exploration of small fibers for testing diabetic neuropathies[J]. Joint Bone Spine, 2005, 72(5): 412-415
- [10] Doherty M, Romanovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: triggers and mechanisms[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(2): 175-191

• 临床论著 •

欧米诺汗印法对糖尿病周围神经病变的
早期诊断意义初探

沈洁 曹瑛 薛耀明 高方 谢翠华 李际敏 关美萍

【摘要】目的 评估汗神经功能检测在诊断 2 型糖尿病(T2DM)患者早期周围神经病变中的价值。**方法** 分别采用 DNS 评分法和欧米诺汗印法(新型诊断售贴,Neuropad)对 218 例 T2DM 患者进行周围神经病变评估及汗神经功能检测,计算欧米诺汗印法、10 g 单纤维、振动觉、温度觉及针刺痛觉的单项检查相对于 DNS 评分法对周围神经病变诊断的灵敏度和特异度。**结果** 糖尿病周围神经病变组欧米诺汗印法变色时间为 19.1 ± 8.1 min,显著高于糖尿病无神经病变组的 8.3 ± 1.8 min 和对照组的 3.9 ± 0.8 min ($P < 0.01$);欧米诺汗印法测得的周围神经病变发病率为 61.9% 略高于 DNS 测得的 57.8%。相对于 DNS 评分法,欧米诺汗印法诊断周围神经病变的灵敏度为 92.8%,特异度为 82.2% 阳性预测值 82.6%;单项的 10g 单纤维、振动觉、足背温度觉及痛觉测试的灵敏度分别为 69.0%、33.3%、67.4% 和 57.1%,特异度分别为 81.5%、90.2%、80.4% 和 84.8%。欧米诺汗印法变色时间与 DNS 评分呈显著正相关($r=0.46$, $P < 0.01$),优于其他 4 种单项检查。**结论** 欧米诺汗印法是一种简易、有重要参考价值的检测方法,其对糖尿病患者足部汗神经功能的检测有助于糖尿病周围神经病变的早期筛查。

【关键词】 糖尿病神经病变;糖尿病足;欧米诺

Neuropad in the early diagnosis of peripheral neuropathy in diabetic patients SHEN Jie, CAO Yong, XUE Yao-ming, et al. Department of Endocrinology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

【Abstract】Objective To evaluate the test for the function of sudomotor nerve in the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. **Methods** The function of sudomotor nerve in 218 diabetic patients was detected and evaluated by Neuropad (A new diagnostic tool) and diabetic neuropathy score (DNS). the sensitivity and specificity of the Neuropad, 10 g monofilament, vibration sensation, temperature sensation and stabbing pain sensation for the diagnosis peripheral neuropathy were evaluated and compared with DNS diagnostic value, respectively. **Results** Time for complete colour change of Neuropad in patients with peripheral neuropathy was 19.1 ± 8.1 min, which was significantly higher than that without peripheral neuropathy (8.3 ± 1.8 min, $P < 0.01$) and the control group (3.9 ± 0.8 min, $P < 0.01$). The morbidity of peripheral neuropathy using the Neuropad (61.9%) was a bit higher than that using the DNS (57.8%). Compared with the DNS diagnostic value, the sensitivity, specificity and predictive value of positive list of Neuropad in the diagnosis of peripheral neuropathy was 92.8%, 82.2% and 82.6% respectively. The sensitivity of 10 g monofilament, vibration sensation, temperature sensation and stabbing pain sensation was 69.0%, 33.3%, 67.4% and 57.1% respectively. The specificity of 10g monofilament, vibration sensation, temperature sensation and stabbing pain sensation was 81.5%, 90.2%, 80.4% and 84.8% respectively. Time for complete colour change of Neuropad has significantly positive correlation with the DNS value and was better than the other 4 tests. **Conclusions** The Neuropad is a screening convenient and valuable test. The test for the sudomotor function of foot is helpful for the early screening diagnosis of peripheral neuropathy. The quantitative characteristics of the Neuropad can be used in the preliminary evaluation of the peripheral neuropathy.

【Key words】 Diabetic neuropathy; Diabetic foot; Neuropad

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院内分泌代谢科

万方数据

周围神经病变是导致糖尿病足部溃疡的重要原因,周围自主神经病变可通过影响足部出汗及血管舒缩功能而导致溃疡发生^[1]。Zick 等^[2]报道,欧米诺汗印法通过检测外周自主泌汗神经病变,可较其他筛查方法更早地发现糖尿病周围神经病变。本研究旨在评估欧米诺汗印法在糖尿病周围神经病变的早期诊断中的价值。

对象与方法

一、研究对象

2005 年 4 月至 2006 年 11 月我院门诊及住院 2 型糖尿病(T2DM)患者共 218 例,均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。男 123 例,女 95 例,平均年龄 55 ± 13 岁,平均病程 6 ± 7 年。按是否合并周围神经病变分为糖尿病周围神经病变组 126 例,糖尿病无神经病变组 92 例。排除周围动脉闭塞性疾病、慢性酗酒、甲状腺疾病、腰疼疾病、服用影响自主神经功能药物及其他引起周围神经病变的疾病。对照(NC)组为 40 名健康体检人员,男 23 例,女 17 例,平均年龄 53 ± 13 岁。

二、研究方法

1. 糖尿病周围神经病变的诊断标准:采用密歇根大学提出的 DNS (Diabetic Neuropathy Score) 评分法^[3-4],诊断标准为 DNS 评分 ≥ 3 分。

2. 欧米诺汗印法:采用欧米诺诊断膏贴(Neuropad,德国 GmbH 公司),受试者除去鞋袜平卧位,5 min 后贴于双侧胫骨头 I/II 部位进行检测。使用标准的颜色表,记录测定开始由蓝色变为粉红色所需的时间(正常人 10 min 内完全由蓝色变为粉红色)。

10 min 内颜色未发生完全变化为阳性。

3. 清晨空腹静脉取血,测定 HbA_{1c} 并记录年龄、性别及糖尿病起病时间。

三、统计学方法

采用 SPSS10.0 软件包进行统计分析,非正态分布的变量经自然对数转换使之正态化后再分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较用 t 检验,各变量间相关检验用相关和偏相关分析。

结 果

一、欧米诺膏贴诊断结果

欧米诺汗印法测得糖尿病周围神经病变 135 例(61.9%),高于 DNS 的 126 例(57.8%)。16 例 DNS 评分诊断阴性的糖尿病患者存在泌汗功能障碍。与 DNS 相比,欧米诺汗印法测试周围神经病变的灵敏度为 92.9%,特异度为 82.2%,阳性预测值 88.1%,阴性预测值 82.6%,总符合率达 89.4%。

二、各组临床资料及不同检测方法灵敏度与特异度比较

糖尿病周围神经病变组的年龄、病程、HbA_{1c} 均显著高于糖尿病无神经病变组($P < 0.05$) (表 1)。糖尿病周围神经病变组的欧米诺汗印法完全变色时间明显长于糖尿病无神经病变组($P < 0.05$),测试对象中,左右足完全变色的时间无明显差异($P > 0.05$)。NC 组欧米诺汗印法颜色均在 10 min 内完全变化(表 1)。单项的 10g 单纤维、振动觉、足背温度觉及痛觉测试的灵敏度分别为 69.0%、33.3%、67.4% 和 57.1%,特异度分别为 81.5%、90.2%、80.4% 和 84.8% (表 2)。

表 1 各组临床资料及欧米诺汗印法变色时间比较
Tab 1 Comparison of clinical data and Neuropad colour-changing time among groups ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	例数 n	年龄(岁) Age(yr)	病程(年) Course(yr)	HbA _{1c} (%)	欧米诺汗印法变色时间 Neuropad color-changing time(min)	
					右足 Right foot	左足 Left foot
糖尿病周围神经病变 Diabetes with peripheral neuropathy	126	58 ± 14	6 ± 6	11.1 ± 2.4	18.4 ± 7.0	19.1 ± 8.1
糖尿病无神经病变 Diabetes without peripheral neuropathy	92	51 ± 13	4 ± 3	9.2 ± 2.7	8.3 ± 1.8	8.3 ± 1.8
NC	40	53 ± 13	—	—	4.0 ± 0.6	3.9 ± 0.8

表 2 不同检测方法诊断糖尿病周围神经病变的结果比较(例)
Tab 2 Comparison of detecting results of the different methods for diagnosis of diabetic peripheral neuropathy(n)

DNS 评分 DNS score	10 g 单纤维 10 g-monofilament		振动觉 Vibration sensation		温度觉 Temperature sense		痛觉 Pain sense		欧米诺汗印法 Neuropad	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
≥ 3 分	87	39	42	84	85	81	72	51	118	7
< 3 分	17	75	9	83	18	74	14	78	16	76

万方数据

三、相关分析

欧米诺汗印法完全变色时间与年龄、病程、HbA_{1c} 及 DNS 评分均呈显著正相关 ($r=0.31, 0.33, 0.24$ 及 $0.45, P<0.01$), 扣除年龄、病程因素后, 变色时间仍与 DNS 评分呈显著正相关, 与性别无相关关系。

讨 论

周围神经病变和下肢缺血是目前公认的糖尿病患者并发足部溃疡的主要原因, 单纯的缺血性溃疡约占糖尿病足部溃疡的 10%~15%, 而由神经病变所致的足部溃疡占 60%~70%^[3,4]。目前对周围神经病变的检测局限在大神经如神经电生理检测, 而忽略了占周围神经 70% 的小纤维神经^[7]。当出现感觉神经和运动神经病变的症状时, 通常已是糖尿病足神经病变的晚期, 早期检测出周围神经病变对预防糖尿病足具有非常重要的意义。

研究发现, 糖尿病患者的小纤维神经受累较大纤维神经显著, 大纤维神经传导速度中度减慢时才出现震动觉的丧失, 小纤维神经病变可能出现在大神经病变之前^[8]。目前常用的单纤维、振动仪等只能对患者的神经病变作出诊断, 针对小纤维神经病变的温度觉及痛觉检查均存在易受主观因素影响及可重复性差等缺点。自主神经的节后传出纤维直径 $<1 \mu\text{m}$, 是典型的小纤维, 其病变可以导致支配区域皮肤干燥、破裂、营养不良、皮肤缺血、水肿, 以致溃疡发生。长期以来, 对周围自主神经病变的诊断一直未得到足够的重视。现有的检查如量化排汗神经轴突反射试验 (QSART)、温度调节性发汗试验 (TST)、交感皮肤电位反应 (SSR) 等因检查程序复杂耗时、花费昂贵等缘故不能得到推广。欧米诺汗印法诊断膏贴具有快速简便的特点。

DNS 评分是国际公认的糖尿病周围神经病变评分法。本研究观察到欧米诺汗印法变色时间随 DNS 评分的升高而延长, 其与 DNS 评分结果的诊断符合度最高, 灵敏度优于单项的 10g 单纤维、振动觉、足背温度觉及痛觉测试, 特异度高于 10g 单纤维及温度觉检查。本研究中, DNS 评分法测得的阳性率为 57.8%, 欧米诺汗印法测得的泌汗神经功能异常率为 61.9%, 有 17.4% DNS 评分正常的糖尿病患者经欧米诺汗印法检测已经存在泌汗功能异常, 提示糖尿病发展过程中小纤维神经病变的发生

可能先于大纤维神经病变, 而欧米诺汗印法检测有助于早期糖尿病周围神经病变的筛查。有报道^[1] DNS 评分为 6 分时其预测糖尿病足溃疡发生的 RR 值是 6.3, 此分值时欧米诺汗印法的变色时间是 25 min, 该变色时间可否高度预测糖尿病足溃疡的发生还需进一步的研究。欧米诺汗印法变色时间与 HbA_{1c} 的正相关关系提示血糖控制可能改善泌汗神经功能。

综上, 欧米诺汗印法诊断膏贴作为一种客观、简单、可靠的糖尿病足部自主神经病变 (泌汗功能异常) 的诊断方法, 其结果与糖尿病足部周围神经病变有密切关系。相对于标准音叉、10g 尼龙丝、Tip-Therm 等检查方法, 欧米诺汗印法可以更早期地对糖尿病足部周围神经病变做出诊断, 有利于促进早期治疗并采取相应的保护措施。欧米诺汗印法的时间量化特点可用于评估周围神经病变严重程度并可能预测糖尿病足溃疡的发生风险。

参 考 文 献

- 1 Vinik A, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*, 2001, 68, 928-944.
- 2 Zick R, Schäper Th, Dreiers U. Periphere diabetische Neuropathie früh erkennen: die schweißsekretion am Fuß messen. *Klin. Wochenschr*, 2003, 32, 288-290.
- 3 Fedele D, Comi G, Coselli C, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. *Diabetes Care*, 1997, 20, 836-843.
- 4 Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 1994, 17, 1281-1289.
- 5 Boulton AJ. The diabetic foot: neuropathic in aetiology. *Diabetic Med*, 1990, 7, 832-838.
- 6 Resnick HE, Stansberry KB, Harris TB, et al. Diabetes, peripheral neuropathy, and old age disability. *Muscle Nerve*, 2002, 25, 43-50.
- 7 Quattrini C, Jemorska M, Malik RA. Small fiber neuropathy in diabetes: clinical consequence and assessment. *Int J Low Extrem Wounds*, 2004, 3, 16-21.
- 8 Theriault M, Dert J, Sutherland G, et al. A prospective quantitative study of sensory deficits after whole nerve sural nerve biopsies in diabetic and non-diabetic patients: surgical approach and the role of collateral sprouting. *Neurology*, 1998, 50, 480-484.
- 9 Bax G, Fagherazzi C, Pierulli F, et al. Reproducibility of microneuropathy screening instrument (MNSI). A comparison with tests using the vibratory and thermal perception thresholds. *Diabetes Care*, 1996, 19, 904-905.

(收稿日期: 2007-01-10)

(本文编辑: 张卫国)

(译件)

本文发表在 *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113:1-4

检测排汗功能的新型诊断膏贴 [Neuropad (欧米诺)]

用于诊断 II 型糖尿病患者周围神经病变的效果评估

N. Pananas, K. Papatheodorou, D. Christakidis, D. Papazoglou,
G. Giassakia, H. Piperidou, C. Monastiriotis, E. Maltezos

摘要

排汗神经病变与足底排汗减少有关, 并且是糖尿病足发生溃疡的病理基础。目前这项研究目的是评估一种测试排汗功能的新型诊断膏贴[Neuropad(欧米诺)]在诊断 II 型糖尿病患者周围神经病变中的效果。共有 104 名 II 型糖尿病患者参与此项研究(男性 51 名), 平均年龄 64.2 ± 5.6 岁, 平均病程 12.8 ± 3.7 年。周围神经病变的诊断依据是糖尿病神经病变指数(DNI)。排汗神经病变是由诊断膏贴 Neuropad(欧米诺)测试的颜色改变来评估的。71 名患者(68.3%)被确诊患有周围神经病变。67 名有周围神经病变的患者(94.4%)和 10 名无周围神经病变患者(30.3%)被确诊为排汗神经病变($p = 0.001$)。同 DNI 相比, 诊断膏贴测试周围神经病变的敏感度为 94.4%, 特异性为 69.7%。总体神经病变人数在使用指示剂测试时(77 名患者, 74.0%)要高于 DNI 的诊断(71 名患者, 68.3%)。诊断膏贴完全变色的时间在有周围神经病变患者中为 23.8 ± 6.7 分钟, 无周围神经病变患者为 7.7 ± 1.2 分钟 ($p = 0.001$)。在有周围神经病变的患者中, DNI 值在 2.5 至 4.5 之间者, 诊断膏贴完全变色的时间是 14.2 ± 1.9 分钟, DNI 值在 5 至 8 之间者, 诊断膏贴完全变色的时间是 32.8 ± 2.6 分钟($p = 0.003$)。结论: 新型诊断膏贴 Neuropad(欧米诺)在糖尿病周围神经病变的检测中具有很高的敏感度, 排汗异常在相当一部分一般临床检查表现正常的患者中都能检测出来。诊断膏贴完全变色的时间与周围神经病变的严重程度有关。

关键词: 糖尿病周围神经病变, 糖尿病足, 排汗异常

介绍

注: 此文已发表在国际糖尿病杂志 *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 1-4

周围神经病变是最普遍的慢性糖尿病并发症之一，其发病率正大幅上升（La Cava, 2002; Perkins and Bril, 2003; Petit and Upender, 2003; Pittenger and Vinik, 2003; Podwall and Gooch, 2004; Duby et al., 2004）。它对糖尿病足发病机理具有关键作用（Litzelman et al., 1997; Boulton et al. 1998; Jude and Boulton, 1999; Mason et al., 1999; Reiber et al., 1999）。排汗病变是周围神经病变中常被忽略的一部分，排汗病变会导致汗液分泌减少，脚干，皮肤敏感容易发生胼胝和形成裂缝（Reiber et al., 1999; Boulton, 2003）。最重要的测试包括定量轴突反射排汗测试（QSART），排汗印记法（Sweat Imprint），温度调节测试及交感神经皮肤测试（Low, 2003; Vinik et al., 2003）。这些测试的研究表明排汗神经病变可在糖尿病早期发生。因此，排汗神经病变在一些通过常规临床检查和神经传导研究显示无症状的患者中都能表现出来（Kennedy and Navarro, 1989; Caccia et al., 1991; Braune and Horter, 1996 ■ Not references ■; Shimada et al., 2003; Hoeldtke et., 2001）。然而，这些测试通常不容易进行，因为它们需要昂贵的仪器和专业人员进行操作（Low, 2003; Vinik et al., 2003）。

最近，一种新型诊断膏贴（Neuropad(欧米诺)）已经推出，它通过膏贴颜色从蓝色到粉红色的变化检测汗液分泌情况（Zick et al., 2003）。该新型膏贴是检测周围神经病变排汗功能方面的简易方法。但是，其对周围神经病变的诊断还没有在其他研究中进行。因此，本研究的目的是用于评估这种新型诊断膏贴用于诊断 II 型糖尿病患者周围神经病变的效果。

材料及方法

该研究包括 104 个 II 型糖尿病患者（51 名男性，53 名女性）。平均年龄为 64.2 ± 5.6 年，平均糖尿病病程为 12.8 ± 3.7 年。这些患者为希腊 Alexandroupolis 公立医院糖尿病科患者和希腊 Thrace Democritus 大学内科第二科室患者。对照组包括 20 名健康志愿者（<40 岁）。该研究已通过公共伦理委员会批准及得到患者的书面同意。

排除标准包括周边动脉闭塞疾病、慢性酗酒、甲状腺疾病、维生素 B12 缺失、腰椎疾病或其他引起周围神经病变的疾病。

周围神经病变通过密歇根大学提出的（Feldman et al., 1994; Bax et al., 1996）糖尿病神经病变指数诊断（DNI）。DNI 是足部表征（畸形、皮肤干燥、胼胝、感染及裂缝）、神经性溃疡、脚跟腱反射和在大脚趾使用 128Hz 音叉测试其振动感知的标准检查法。该检查分别在双脚进行。同时还加入异常的发现情况，形成 DNI 值（正常值 ≤ 2 ，最差值：8）（Feldman et al., 1994）。在目前的研究中，患者的 DNI 值高于 2 被认为患有周围神经病变。DNI 值在 2.5 和 4.5 之间的患者周围神经病变程度为中等，DNI 值在 5 和 8 之间的患者周围神经病变严重。

注：此文已发表在国际糖尿病杂志 Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113: 1-4

94.4%的周围神经病变患者被发现患有排汗神经病变, 30.3%无周围神经病变的患者被发现患有周围神经病变。该不同点说明差异性显著 ($p=0.0001$)。与 DNI 相比, 诊断膏贴的敏感性为 94.4%, 差异性为 69.7%。差异性仅为 69.7%, 是因为 30.3%的 DNI 值正常的患者中也发现了排汗异常现象, 这很可能是由于排汗异常可发生于糖尿病早期, 因此即使在临床检查和神经传导研究显示正常的患者中, 排汗异常都能表现出来 (Kennedy and Navarro, 1989; Caccia et al., 1991; Braune and Horter, 1996 ■ Not in references ■; Shimada et al., 2001; Hoeldike et al., 2001)。我们的结果与 Zick 等人的结果 (2003) 是一致的。但是, 我们使用了更具同质性的患者组, 选定测试对象仅为 II 型糖尿病患者。此外, 我们采用了标准及公认的 DNI 值, 以得出更精确的周围神经病变诊断结果。

使用诊断膏贴 Neuropad[®] (欧米诺) 比使用 DNI 值测得的糖尿病神经病变的发病率要高。因此我们相信诊断膏贴用于测试识别糖尿病并发症的高危患者敏感性很高。发病率的差异在统计上不明显是因为受测群体数目较少。未来需要进行更大规模的试验研究 Neuropad (欧米诺) 用于高危患者的检测和足部溃疡的预防的有效性。

膏贴颜色完全变化的时间在糖尿病周围神经病变的患者、无周围神经病变的患者和健康志愿者中差异显著。与无周围神经病变的患者相比, 膏贴颜色完全变化的时间值在周围神经病变的糖尿病患者中显著要高。健康对照组的颜色变化时间值比其他两组 (有或无周围神经病变的患者) 的显著要低。这些结果与 Zick 等人的结果 (2003) 相一致。

此外, 目前的研究显示膏贴 Neuropad (欧米诺) 颜色完全变化时间经检验与 DNI 值相关。据分析, 与患中度周围神经病变的患者 (DNI 值 2.5–4.5) 相比, 患有重度周围神经病变的患者膏贴颜色完全变化的时间值显著要高 (DNI 值为 5–8)。因此, 诊断膏贴不仅是诊断周围神经病变发生的可靠工具, 还可以检测周围神经病变的严重性。该结果表明诊断膏贴在临床实践中还有新的用途, 量化由神经病变引起的汗液分泌的减少程度, 即间接地预示足部溃疡发生的危险程度。这一点非常重要, 因为膏贴的应用很简单, 结果的理解并不需要患者的配合。该膏贴简单易行, 即使在教育水平较低的患者中也能进行, 这与振动感应测试需要患者配合形成对比 (为 DNI 值的一部分)。

两脚间膏贴颜色完全变化的时间差异不明显。该关联性在所有受测对象中都显示出来, 与是否患有神经病变和神经病变程度没有关系。因此, 该测试重复性很好。该发现进一步证明了该诊断膏贴能作为排汗功能检测的可靠指数, 且独立于因其中一只脚不同引起的局部皮肤因素, 应该需要进一步的试验研究膏贴是否只需在一只脚上进行, 以降低成本和减少进行检测所需的时间。

总之, 新型诊断膏贴 Neuropad (欧米诺) 用于 II 型糖尿病周围神经病变检测具有极高的敏感度。排汗异常在相当一部分一般临床检查表现正常的患者中都能检测出来。此外, 膏贴颜色完全变化的

注: 此文已发表在国际糖尿病杂志 *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 1-4

时间可用于评估周围神经病变的严重程度。因此，经证实，新型诊断膏贴 Neuropad®(欧米诺)可用于检测识别糖尿病足并发症高危患者。

表 1 患有或没有周围神经病变糖尿病患者的排汗神经病变			
患者	有周围神经病变	无周围神经病变	统计评估
有排汗神经病变	67 (94.4%)	10 (30.3%)	P=0.0001 ($\chi^2=44.8$) *
无排汗神经病变	4 (5.6%)	23 (69.7%)	P=0.0001 ($\chi^2=44.8$) *
总计	71	33	104

表 2 膏贴 Neuropad (欧米诺) 颜色完全变化的时间 (分钟)			
检测对象	右足	左足	统计评估
健康对照组	4.6±0.7	4.6±0.6	P=0.99
无周围神经病变患者	7.7±1.2	7.6±1.2	P=0.99
有周围神经病变患者	23.8±6.7	23.9±6.4	P=0.98

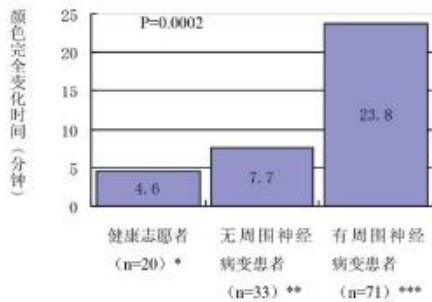


图 1 膏贴 Neuropad®(欧米诺)颜色完全变化所需时间：健康志愿者（4.6±0.7 分钟），无周围神经病变糖尿病患者（7.7±1.2 分钟），有周围神经病变糖尿病患者（23.8±6.7 分钟），p=0.0002. *vs. ** p=0.033, * vs. ***p=0.0001. ** vs. *** p=0.001.

注：此文已发表在国际糖尿病杂志 Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113: 1-4

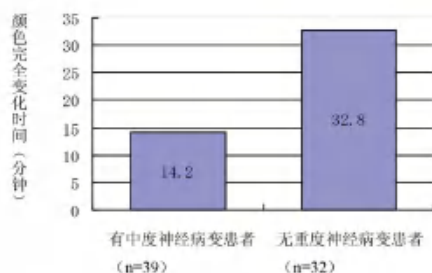


图2 膏贴 Neuropad(欧米诺)颜色变化时间: 患中度周围神经病变患者 (14.2 ± 1.9 分钟), 患重度周围神经病变患者 (32.8 ± 2.6 分钟), $p=0.003$.

参考文献

- 1 Ahroni JH, Boyko EJ, Davignon DR, Pecoraro RE. The health and functional status of veterans with diabetes. *Diabetes Care* 1994; 4: 318-321
- 2 Bax G, Fagherazzi C, Piarulli F, Nicolucci A, Fedele D. Reproducibility of Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). *Diabetes Care* 1996; 19: 904-905
- 3 Boulton AJM, Gries FA, Jervell J. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998; 15: 508-905.
- 4 Boulton AJM. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *European Association for the Study of Diabetes. Neurodiab Diabetes Metab* 1998; 24:55-65
- 5 Boulton AJM. The diabetic foot. In: Gries FA, LOW pa, Cameron NE, Ziegler D(Eds). *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2003: 295-305
- 6 Caccia MR, Dezuanni E, Salvaggio A, Osio M, Bevilacqua M, Norbiato G, Mangoni A. Sympathetic skin response versus maximum motor and sensory conduction velocity to detect subclinical neuropathy in non-insulin dependent diabetes. *Acta Neurol Belg* 1991; 91:213-222
- 7 Duby JJ, Cambell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: and intensive review. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 160-173
- 8 Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997; 49: 229-239
- 9 Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, Greene DA, Negrin P, Santeusano Fand the Italian Diabetic Neuropathy Committee. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. *Diabetes Care* 1997; 20: 836-843
- 10 Felman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Cunal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1281-1289
- 11 Forrest KYZ, Master RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 665-670
- 12 Hoeldtke RD, Bryner KD, Horvath GG, Phares RW, Broy LF, Bobbs GR. Redistribution of sudomotor responses is an early sign of sympathetic dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 436-443
- 13 Jude EB, Boulton AJM. End-stage complications of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* 1999; 7:395-410
- 14 Kennedy WR, Navarro X. Sympathetic sudomotor function in diabetic neuropathy. *Arch Neurol* 1989; 46: 1182-1186
- 15 La Cava EC. Your nerves. Neuropathy affects more than 50 percent of people with diabetes. Here's what you can do

注: 此文已发表在国际糖尿病杂志 *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 1-4

(译件)

本文于网上发表: 2010Exp Clin Endocrinol Diabetes@J.A.Barth Verlag in Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart. NewYork ISSN 0947-7349

临床使用简单的肢体和自主神经测试(欧米诺)诊断糖尿病神经病变

——修正的神经病变障碍指数和新型排汗功能测试欧米诺根据患者的风险情况进行分类,并可用于糖尿病肢体和自主神经病变评估

作者 Z.A. Kamenov, J.J. Petrova, V.G. Christov

Affiliations 1. 保加利亚医学院 Alexandrovska 大学附属医院, 神经科
2. 保加利亚医学院 Alexandrovska 大学附属医院, 内分泌科

摘要

目的: 糖尿病全球发病率的增长和早期药物干预的重要性, 迫切需要一种能广泛应用诊断糖尿病综合症的简单、便宜和灵敏的诊断方法。本研究的目的是评估一种新型方法-用于诊断糖尿病排汗障碍的欧米诺, 以及欧米诺检测数据与糖尿病综合症之间的关联性。

患者和方法: 本横截面研究包括 264 名住院患者(男/女=126/138), 平均年龄 55.4 ± 12.0 。糖尿病病程 9.3 ± 7.1 年。根据医院记录如下: 体检信息; 空腹血糖和 HbA1c; 患微血管(视网膜、肾脏、神经病变), 和大血管病变(动脉高血压、冠状动脉疾病和/或脑血管疾病), 和神经症状。肢体神经病变(DN)通过神经病变障碍评分(NDS)测量, 排汗自主神经病变通过欧米诺测量。

结果: 与其他测试和 NDS 相比, 欧米诺测试的双足间关联性高达 0.91。欧米诺测试能把不同风险程度的人进行分组, 包括年龄、糖尿病病程、患有冠状动脉疾病和/或脑血管疾病, 肾病和视网膜病变。此外, 欧米诺检测可以分辨出患者所在糖尿病阶段, 该所在阶段通过其症状、诊断、个体肢体测试和最高显著性(NDS)评估。检测 DN 更敏感的是 $NDS \geq 3$, 然后再进行踝关节反射测试(Achilles reflexes)、震动感觉(128Hz)和欧米诺测试。与肢体 DN($NDS \geq 3$)/足部潜在风险($NDS \geq 6$)的指数相比, 欧米诺测试结果异常的临界显示敏感性 76.3/79.3, 特异性 56.1/42.9, 阳性预测值=86.3、62.8, 阴性预测值=39.5/63.0, 诊断准确性 72.2/62.9%。

结论: DN 的筛查必须包括肢体和自主神经障碍。新型的欧米诺测试敏感且准确, 适合用于发现排汗 DN 的日常临床检查以及发现潜在发生慢性糖尿病并发症的高危人群。

介绍

糖尿病全球发病率的提高和早期药物干预的重要性, 迫切需要一种能广泛应用诊断糖尿

病综合症的简单、便宜和灵敏的诊断方法。最常见的慢性糖尿病并发症是糖尿病神经病变，其主要表现成为肢端交感神经运动神经糖尿病多发神经病变（DSN）。通常伴随肢端（交感）自主神经病变，自主神经障碍的表现包括皮肤干燥[Boulton et al., 2004]。DSN 和肢端（交感）自主神经病变对糖尿病足综合症的病理具有重要影响，并与足部溃疡发生的风险率相关[Boulton, 2004; Tentolouris et al., 2009]。各种用于诊断感觉神经和运动神经功能的工具被从神经学推广到临床使用，如 SW 单丝尼龙针、Rydel-Seiffer 音叉、温度感觉测试、圆周直径辨别检测仪、肌肉握力计、神经锤（Boulton et al., 2004; Grant et al., 1999）。

糖尿病自主神经病变（DAN）在大部分情况下与 DSN 共存，很少单独存在的病例。DAN 的一个表现是排汗功能障碍-这是导致皮肤皴裂、感染和溃疡的潜在原因。排汗功能的评估有几种方法[Low, 2003]，目前已有大量有关 Thermoregulatory 排汗测试（TST）[Guttmann, 1947]、Fealey RO 经过改良[Fealey, 1993]、量化排汗 Axon 反射测试（QSART）[Lang et al., 1995]、交感神经反应（SSR）皮肤潜在问题记录[Shahani et al., 1984]进行评估。最近 V.A.Low 等人使用 TST，自主神经反射筛查（ARS）和神经传导研究和 electromyography 对有肢端小纤维神经病变（DSFN）的糖尿病患者进行检查，得出的结论是排汗检查对 DSFN 的检查是高度敏感的检测工具。自主神经问题足以在肢端，还可能包括 adrenergic 和长 cardiovagal 纤维[Low et al., 2006]。尽管这些测试比较敏感，这些测试不适合门诊使用。因此需要有一种简单可靠用于排汗功能评估的方法。欧米诺是最新研究的[Papanas et al., 2005]用于测试足部排汗功能的工具[for review Schnell et al., 2008]。有关这个产品的参考文献相对还比较少。最近的研究显示，欧米诺检测的结果和其他字体和自主神经检测和神经纤维密度相关[Liatis et al., 2007; Quattrini et al., 2008]。该方法可靠而简便[Tentolouris et al., 2007]，重复性高[Papanas et al., 2005]。最近我们使用欧米诺对有勃起功能障碍的糖尿病男性进行测试，这是一种明显的神经元和大血管有关的疾病。研究显示与大血管疾病紊乱相比，这更多与微血管疾病并发症和神经病变相关[Kamenov et al., 2007]。本研究的目的是评估欧米诺对检测糖尿病排汗功能障碍的作用和研究欧米诺的数据和糖尿病并发症的关系。

病人和方法

本横截面研究有来自大学内分泌科的 264 名 1 型和 2 型糖尿病住院患者参加，这是欧米诺的最大型的一次研究。研究对象入选标准包括：根据 ADA（2004）诊断为 1 或 2 型糖尿病，糖尿病病程不限。空腹血糖在上一星期应稳定并在 3.5-12mmol/L。

排除标准：

- 患另一种神经病变（由神经病变专家确认）。
- 糖尿病不稳定。更重要的是与特定数值相比，没有高振幅（血糖变化相应值 $>5\text{mmol/L}$ ）。
- 最近有急性糖尿病并发症-酮症酸中毒、严重的低血糖。
- 服用会影响神经病变检查的药物-镇痛药、三环（类）抗抑郁药、抗惊厥药物

患者数据库

根据医院记录和诊断，为每个病人建立了一个简单的办公室数据库，包括几个部分：

- 1、年龄和身体测量数据，HbA1c 和 FPG（表 1）。
- 2、糖尿病数据 - 确诊和开始治疗后的种类、病程——饮食、药物、胰岛素、胰岛素+药物。
- 3、动脉高血压（是/否），如果血压>140/90mmHg 和/或病人已经接受高血压治疗。确诊起的病程和使用的药物数量。
- 4、血脂异常（是/否）。如果总胆固醇含量>5.2mmol/L，和/或 HDL-C<1.0mmol/L（男性），<1.3mmol/L（女性），和/或甘油三酯>1.7mmol/L 和/或病人已经接受抗血脂治疗。记录血脂异常的病程和治疗。
- 5、患有冠状动脉疾病和/或脑部血管疾病（CAD/BVD）（是/否）被定义为有关症状出现，和/或有心脏病或神经科诊断报告，和/或 CAD/BVD 治疗的记录。
- 6、肾病（是/否）。-微白蛋白>30mg/24h 或蛋白尿>0.5g/24h，由糖尿病引起的，并考虑其他肾病；病程。
- 7、眼病（是/否）-糖尿病各个阶段的眼病，由眼科确诊；病程。
- 8、神经病变。使用各种不同水平的诊断方法：
 - 是否有明显的糖尿病神经病变症状：阳性-包括各种主诉疼痛；阴性-麻木或“足部无知觉”？
 - 过去已有神经科确诊“糖尿病神经病变”并有相关病历记录（是/否）？
 - 使用客观方法进一步研究 DN - NDS 和欧米诺

修正的 NDS

有关修正的 NDS 的描述在其它研究有说明[Boulton et al., 2004]。据一个大规模的前瞻性研究统计，病人 NDS ≥ 6 分，其发生足部溃疡的几率将增加 6 倍[Abbott et al., 2002]。我们使用修正的 NDS，包括以下四种方法测试双足。

- 1、使用 128 赫兹音叉（Thio-Vib）测试震动感觉（VP）阈值，记录音叉两头 8 个振动水平的感觉。使用方法是置于大脚趾趾顶端。正常（可分辨 $\geq 6/8$ ）=0p。异常（不可分辨 $\leq 5/8$ ）=1p。
- 2、使用 Tio-term 评估温度感觉（TP），以不同热感的传导为基础（金属和塑料）产生的客观的感觉。使用方法是足底离末端 1-2cm 的跖骨头 1-2 间部位，不要在足趾位置使用。正常（可分辨）=0p。异常（不可分辨）=1p。
- 3、Semmes-Weinstein 单丝尼龙针 5.07（MF）（Thio-Feel）[Kumar et al., 1991]。使用位置与第 2 点相同。正常（有感觉）=0p。异常（无感觉）=1p。
- 4、脚踝反射（AR），按常规进行检查。有反射=0p。加强后有反射=1p。没有=2p。

所有检查在安静的环境下进行，室温条件 18-22℃。患者休息 10 分钟后开始。所有检查起码进行 3 次测试以及一些“安慰剂”测试（患者看不到检测工具）。每只脚的 NDS 最大

值为 5、双足为 10。NDS 的结果解读如下：如 $NDS \geq 3$ ，则已发生 DN，如 $NDS \geq 6$ ，则有发生 DN 的风险。DN 被分为轻度 ($NDS=3-5$)、中度 ($NDS=6-8$) 和严重 ($NDS=9-10$) [Abbott et al., 2002; Young et al., 1993]。

欧米诺

欧米诺 (Miro Verbandstoffe GmbH, Wiehl, Germany) 是早期诊断排汗功能和糖尿病足部综合症识别的方法，排汗异常是逐步发生糖尿病自主神经病变的标志。该膏贴在贴在足部皮肤上会发生颜色的改变。测试结果取决于颜色从蓝色变成粉红色的时间长短。该时间已经得到临床验证定义确认 [Zick et al., 2003]，10 分钟是定义排汗功能是否正常的临界点。在进行完其他 NDS 检查后，把欧米诺膏贴贴在足底部—位置见 MF 和 TP 的应用部位。10 分钟后，检查人员观察膏贴颜色并进行记录 (颜色完全从蓝色变成粉红色) = 0p, 临界 (杂色) = 1p, 异常 (颜色无变化，仍为蓝色) = 2p。

为达到研究的目的我们要回答以下几个问题：

- NDS 和欧米诺是否能区别不同糖尿病病程和并发症的人群-肾病、眼病、动脉高血压、血脂异常和 CAD/BVD。年龄、身体、糖尿病和其他综合症因素对 NDS 和欧米诺检查有什么影响？
- 欧米诺能否区别不同时期的 DN - 与其他神经病变指数比较 (症状、诊断结果包括 NDS 检查)？
- 与 NDS 相比，每种测试结果双足间是否有显著差异，敏感性、特异性、阳性预测值 (PPV)、阴性预测值 (NPV) 和诊断准确性怎样？

统计分析

使用统计包 SPSS13.0.1 对数据进行统计。拒绝零假设的显著性水平为 $p < 0.05$ 。使用以下的统计方法：descriptive 和 variation 分析。Kolmogorov-Smirnov 一样本非参数分析；两个独立样本的 T 分析，几个非独立样本的 Kruskal Wallis 非参数分析和两个非独立样本的 Mann-Whitney 非参数分析。Binary 逻辑回归；多元逻辑回归；卡方检验；相关分析 (Kendall's tau-b and Spearman's rho)；筛选检验的审定标准。

结果

年龄和身体测量数据见表 1。2 型糖尿病患者的男性和女性比例分别占 71.4% 和 81.9%。1 型糖尿病患者年龄偏小，体重轻，身型瘦和高 (仅指女性)。

1 型糖尿病女性患者的病程最长。2 型糖尿病男性患者的血糖控制最好，1 型男性患者血糖控制最差。

我们对测试的双足存在差异的患者数量进行估计 (表 2)，VP-11.7%，TP-8.7%，MF-8.7%，AR-6.1 (2.7+3.4)%，欧米诺-5.7 (4.9+0.8) %。AR 测试和欧米诺测试没有患者双足测试结果出现大差异 (双足 0 和 2P)。

NDS

根据 NDS 的分组见表 3。大部分参数在有足部患病风险的患者和其他组之间有显著差异。

神经病变组 ($NDS \geq 3$) 和无神经病变组的差异不那么明显。不同风险因子的重要性-年龄、人体测量、糖尿病及其综合症作为风险因子评估 (表 4)。最重要的糖尿病综合症是腿部截肢,通常由溃疡引起。在我们的研究中年龄每增加一岁,可能导致 $NDS \geq 6$ 的几率就增加 4.4%; 但是对糖尿病患者,几率就是 7%; 而男性糖尿病患者则为 2.6 倍 (包括其他不良血管风险因子); 腰围和臀围每增加 1cm 的风险分别增加 2.8% 和 3.8%, 体重增加 1KG 的风险增加 2.4%; 患有肾病 (5.1 倍) 是比有神经病变症状 (4.6 倍) 或确诊神经病变 (2.8 倍) 更为重要的风险因子。眼病的风险指数一般 (3.6 倍), CHD/BVD 病史没有明显增加 $NDS \geq 6$ 的风险。

欧米诺

研究的下一阶段是评估欧米诺是否能区分不同风险的患者。欧米诺的测试结果 (取双足平均数) 被分为 5 组: 0p. (一只脚=1, 另一只=0) -13; 1p (1/1)-164; 1.5p. (2/1)-2; 2p. (2/2)-17。由于统计学原因 0 和 0.5p 的患者合并为一组 (81pts.), 1.5p 和 2p 在另一组 (19pts.), 见表 5。

然后确定欧米诺阳性的决定因素的重要性。结果为临界线 (1p.) 和异常 (2p.) 的重要性见表 6。尽管神经元的长度是糖尿病神经病变神经损伤的重要因素, 其高度并不作为 NDS 和欧米诺检测的决定因素。年龄、糖尿病病程和所有毛细血管综合症才是欧米诺检测的结果异常的预示因素。而 NDS 则是把大血管疾病作为风险因素。

NDS 与欧米诺

神经病变研究中重要的一点是确定足部发生溃疡和截肢风险的可能性。需要在有关分析实际发生病例-溃疡和/或截肢数量的前瞻性研究中确定不同的诊断工具的预测值, 本研究是横断面研究, 目的不在于评估这些最终目的。我们把欧米诺和已经确认的风险评估指数如 NDS 进行比较, 下一个分析集中对 3 个欧米诺组研究在神经学参数的差异-症状、诊断和所有 NDS 测试 (表 7)。欧米诺检测正常的患者其所有 DN 指数与欧米诺结果临界线及异常的患者的指数相比。有关敏感性、特异性、阳性及阴性预测值的结果见表 8。为研究以下的相关性 (1) 实际神经病变症状的存在 (2) 患者病历记录神经病变 (3) 不同神经病变测试的结果, 患者被分为两组-187 名有症状 (70.8%) 与 77 名无症状 (表 9)。评估每组病人病历中确诊 DN 的比例和病理学测试的比率。

讨论

本研究中, 我们分析了不同的用于常规检测的简便神经病变测试。在选择诊断 DN 的工具的时候, 我们要考虑的因素包括客观、直观、易于接受与使用、快捷简单, 社区经过培训的非专业人员均能掌握等。由 MJ Young 等人改良的 NDS 测试 [Young et al., 1993] 并在数个大中型研究中使用 [Zick et., 2003; Cabezas-Cerrato, 1998], 获得欧洲糖尿病研究学会的专家团的推荐 [Boulton et al., 1998 Jun; Boulton, 1998 Nov.]. 在一个大型前瞻性研究 [Kumar et al., 1991] 显示 $NDS \geq 6$ 是发生足部溃疡的神经病变的最佳的预测值。欧米诺是基于对排汗功能评估诊断自主神经功能异常的新型测试工具。该检测工具一个优点是不需要患者的配合。患者可以也可以自己使用。两种测试的比较大基础是在大部分情况下小纤维

的感觉和自主神经病变通常一起发生和恶化[Singer et al., 2004]。本研究立足于小纤维神经, 以及单丝尼龙针的良好与测试就是使用这些测试的原因[Kumar et al, 1991; Phar et al., 2000]。

由于方法论的原因, 有必要确认测试中双足间有差异的患者比例。AR 和欧米诺测试没有患者的双足测试结果差异明显。欧米诺的双足测试相关性是最高的。差异 ≤ 1 点的组很少且已并入相对大的邻组。双足间比较的结果要求要有经济且快捷的单足研究的出现。另一个观点是双足间差异的拉大可能是因为存在其他类型的神经损伤。本研究中的病人都经过事先筛选确认没有患其他类型的神经性疾病。

欧米诺能够把具有不同风险因素(如年龄、糖尿病病程、CHD/BVD, 肾病、眼病)的患者分组。特别是年龄是欧米诺测试的决定因素(以及其他感觉神经测试)。因此, 我们在计算的时候去除了这个因素。此外, 欧米诺可以区分患者组 DN 程度, DN 是通过症状、诊断、个体感觉测试和 NDS 评估得来的(表 6 和 7)。在本分析中, 欧米诺的组间差异明显。吃发现有力支持了我们使用欧米诺(欧米诺阴性/异常结果)来与 NDS 进行比较(表 8 和 9)。小血管综合征与大血管综合征相比, 更容易发生 DN。

欧米诺检测结果异常的敏感性(79.3%)、特异性(42.9%)、阳性(62.8%)和阴性预测值(63.0%), 与 C.Quattrini 等人研究[Quattrini et al., 2008]的结果相似- 85, 45, 69 和 71%。Quattrini 等人使用 $NDS \geq 5$ 作为临界点来测试临床神经病变。我们的 $NDS \leq 5$ 和 $NDS > 6$ 的患者之间的比率(45/55%)也与其 $NDS < 5$ (40%) 和 $NDS \geq 5$ (60%) 相似。他们得出结论欧米诺可作为筛查 DN 患者的简单的诊断工具。S.Liatis 等人[Liatis et al., 2007]对 117 名患者进行欧米诺检测 DSN 的研究, 把欧米诺与更为复杂的神经病变指数、震动感觉(biothesiometer)和 NDS(病例值 ≥ 5) 组合相比较。敏感性(86%)、阳性预测值(66.2%)和阴性预测值(67.6%)和我们的结果相似, 特异性(67.2%)则更高, 我们的研究显示患者的风险率更高。他们还评估了心脏自主神经病变。另外一个研究中, 使用了校正后 QT 间期。研究结果在检测心脏自主神经病变[Bilen et al., 2007]的特异性低(43.1%), 但敏感性高(87.5%)。在最近的一个研究中用于诊断 DSN 的欧米诺 10 分钟颜色变化检测中的敏感性和特异性为 85%和 32%, 诊断心脏自主神经病变这位 82%和 27%[Spallone V. et al., 2009]。

糖尿病神经病变(DN)被定义为“糖尿病患者在排除其他病因后有周围神经功能障碍的症状的存在和/或指征”[Singer et al., 2004]。这句话强调了两个重要信息:(1)有神经病变症状的糖尿病患者不一定有 DN。在罗切斯特糖尿病神经病变研究中高达 10%的糖尿病患者周围神经病变不是源于糖尿病[Dyck et al., 1993]。(2)没有神经病变症状的糖尿病患者也可能有神经病变。本研究中, 在有确诊神经病变且有症状的患者与神经病变测试的结果的比较中, 以 $NDS \geq 3$ 作为标准评估, 十分之九的有症状患者有神经病变。尽管他们很多人之前并未被诊断有神经病变。从个体测试 AR 中, VP 和欧米诺是最敏感的检测工具。该组只有一名患者之前别确诊有神经病变。测试结果的不同可以解释为糖尿病神经病变不同的感觉形式存在的差异。

总共 207 名患者患有糖尿病神经病变($NDS \geq 3$), 183 人欧米诺反应结果异常, 分别占总人数 78.4%和 69.3%。这些数据比通常在文献中报道的数值要高, 因为我们选择的人都是从医院选择的。比较两个不同的评估 DN 不同方面的测试, 敏感性 76.3, 特异性 56.1,

PPV86.3, NPV39.5, 诊断准确率 72.2%, 该新型诊断测试被证可用于检测糖尿病神经病变。这些发现表明一个简便的诊断糖尿病神经病变, 包括感觉和自主神经的重要性。

结论

对糖尿病神经病变的筛查必须包括感觉和自主神经测试。欧米诺是适合常规临床使用的对运动神经功能异常和交感神经功能异常的评估工具。把修正的神经病变障碍指数(修正的NDS)和欧米诺结果起来, 代表了用于诊断糖尿病神经病变和发现潜在糖尿病足风险的敏感的检测组合。在出现进一步的微血管和大血管慢性糖尿病综合症的患者中, 欧米诺能区分不同风险程度的患者。

感谢

感谢我们的同事 V.Karamfilova 和 T. Yankova 的技术协助。欧米诺样品由德国 Miro Verbandstoffe 股份有限公司提供。

注: 图标及参考文献见英文原文

(译件)

本文2010年发表在Exp Clin Endocrinol Diabetes

二型糖尿病周围神经病变早期诊断 欧米诺®检验的应用前瞻性研究

作者

N. 帕帕纳 K. 帕帕塞奥佐普 D. 帕帕索格洛夫 S. 阔茨欧 E. 马尔塞
佐斯

联系地址

希腊 色雷斯 德莫克里特大学

第二内科医学院肥胖病、糖尿病和代谢机能门诊病人诊所

关键字

●糖尿病

●糖尿病性神经病变

●诊断

●欧米诺

摘要

▼

目的：本前瞻性研究的目的，旨在对用于排汗机能检测的欧米诺®指示剂检验在二型糖尿病患者周围神经病变早期诊断过程中所起的作用进行评估。本次研究的受检者为109名二型糖尿病患者(其中55名为男性患者，平均年龄 56.15 ± 6.14)，这些患者的神经病变初步临床检查(神经功能缺损评分 NDS) 结果均为阴性。各患者均于2004年1月和6月接受首次检查，并于5年后再次接受检查(神经功能缺损评分 和欧米诺®)。第一次检查，其中70名患者(占64.22%)的欧米诺正常，39名患者(占35.78%) 的欧米诺不正常(分别称为A组和B组)。B组在两次检查中的神经功能缺损评分，均显著较高($p < 0.001$)。在第二次检查时，A组

有2名患者(占2.86%)、B组有10名患者(占25.64%)出现了神经病变($p = 0.001$)。欧米诺®神经病变检测的敏感度为83.33%，特异性为68.04%。欧米诺®和神经功能缺损评分 之间存在着一种适度、但却显著的一致性(k 曲线=0.259, $p < 0.001$)。

结论：在神经功能缺损评分检测为正常的二型糖尿病患者中，欧米诺®检测结果为异常的患者出现神经病变的几率显著较高。这些结果表明：欧米诺®对于二型糖尿病患者神经病变的早期诊断具备潜在效用。

接收日期 23.05.2010
首次决定 23.05.2010
采纳日期 23.06.2010
参考书目

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1261934>

在线发表: 2010

Exp Clin Endocrinol
Diabetes © J. A. Barth
Verlag in Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart New
York ISSN 0947-7349

Correspondence Dr. *N.
Papanas* G. Kondyli 22
Alexandroupolis 68100
Greece

电话: +30/25/5108 4972

传真: +30/25/5107 4723

papanasnikos@yahoo.gr

介绍



周围神经病变是糖尿病的主要慢性并发症(博尔顿等人, 2005; 瓦尔科尼和肯普尔, 2008)。在日常的实际操作中, 临床检查是诊断的奠基石(博尔顿等人, 2005)。不过, 神经病变常常未被识别、或到晚期才被诊断出来(埃尔曼和肯尼迪, 2005)。神经传导研究(NCS)使得神经病变的较早期诊断成为可能(瓦尔克等人, 1992; 克拉鲁普2003; 罗塔等人, 2005)。尽管如此, 这种治疗方法并非在很多地方都有, 而且需要专业人员操作才能进行, 因此, 无法将其作为筛查检验来进行推广应用(博尔顿等人, 2005; 帕帕纳和齐格勒, 2009)。换句话说, 可通过皮肤活体组织检查的方式, 借助于神经活组织检查和表皮内神经纤维密度测量等具体手法, 使神经病变的早期诊断变得更为方便(史密斯等人, 2001; 马利克等人, 2005; Quattrini等人, 2008)。显然, 这些手法只适合于研究工作, 并不适合于大范围的临床应用。

目前, 人们已开发出旨在改善神经病变诊断的新的检验(齐格勒等人, 2005; 帕帕纳和齐格勒, 2009)。检测排汗机能的欧米诺®的检验, 已再三经临床验证其对神经病变的诊断具备较高的敏感度(帕帕纳等人, 2005; 利亚蒂斯等人, 2007; 帕帕纳等人, 2007; 帕帕纳等人2008; 斯帕洛内等人, 2009; 卡梅诺夫等人, 2010)。此外, 该检验还具备极佳的可重复性(帕帕

纳等人, 2005b), 适用于病人自我检查(滕托卢里斯等人, 2008)。到现在为止, 由于其所具备的假阳性率, 该检验已表现出较高的特异性(帕帕纳等人, 2005; 利亚蒂斯等人, 2007; 帕帕纳等人, 2007; 帕帕纳等人, 2008; 斯帕洛内等人, 2009)。有人已提出, 这些假阳性可能归因于神经病变的早期检测功能(帕帕纳等人, 2005; 帕帕纳等人, 2007)。假使活组织检查可证明, 检测结果为异常的欧米诺®反应表明足部需接受机能性和结构性的小纤维神经切除术(夸特里尼等人, 2008)。因此, 该检验有助于在该类早期小纤维变化的基础上, 及时检出神经病变。不过, 该假设并无文献证明。实际上, 欧米诺®对神经病变早期诊断的潜在效用, 目前仍处于前瞻性研究的阶段。因此, 当前进行前瞻性研究的目的, 旨在就欧米诺®对二型糖尿病患者周围神经病变早期诊断的作用进行评估(夸特里尼等人, 2004; 八木桥等人, 2007)。

患者和方法



本次研究的受检者为109名二型糖尿病患者(其中55名为男性患者, 54名为女性患者, 平均年龄 56.15 ± 6.14 , 平均糖尿病持续时间为 3.51 ± 1.09 年), 这些患者的周围神经病变初步临床检查结果均为阴性。这些患者都是在希腊色雷斯德谟克里特大学第二内科医学院肥胖病、糖尿病和代谢机能门诊病人诊所征募的。本研究是按照《赫尔辛基人权宣言》的要求实施的, 并已获得所有患者的同意。征募按连续模式在某三级医疗站进行。

采用了以下排除标准: 年龄 <17 岁或 ≥ 75 岁、周围动脉阻塞性疾病、其它神经病变潜在性原因(末期肾衰竭、酒精饮料滥用、维生素B12耗竭、恶性肿瘤、周围神经疾患)、甲状腺疾病、药物(皮质类固醇、抗组胺剂和精神药物, 可对排汗产生影响)、以及皮肤病(神经性皮炎、干癣、硬皮病、金属过敏、雷诺综合征、剧汗、肢端发绀症)(帕帕纳等人, 2005)。

周围神经病变的诊断和排除, 均基于神经功能缺损评分(NDS)(扬等人, 1993)。神经功能缺损评分, 为采用踝反射、128Hz音叉感觉、针刺和拇趾部位温度感等(如前文所述)(扬等人, 1993)方式进行的标准化检查。神经功能缺损评分分数 ≥ 6 的患者, 即被诊断为已发生神经病变(扬等人, 1993; 帕帕纳等人, 2007)。

用欧米诺®进行的检查按前文所述方法实施(帕帕纳等人, 2005b; 帕帕纳等人, 2008)。患者可在脱掉鞋袜后, 呆在恒定室温(25摄氏度)环境中度过为期十分钟的适应期。对两个足底的第一根和第二根跖骨进行指示剂检验。检验时, 以秒为单位记录从蓝色完全变为粉红色所消耗的时间, 并精确到十秒(帕帕纳等人, 2005b; 帕帕纳等人, 2008)。排汗机能障碍的检测结果为异常欧米诺®诊断, 被规定为至少有一个足部实现完全变色所消耗的时间超过600秒(希克等人, 2003; 帕帕纳等人, 2005; 帕帕纳等人, 2008)。由不了解患者神经病变状态的施术者, 具体实施欧米诺®检查。患者需接受两次检查。第一次检查在2004年1月和6月之间进行。

患者于五年后即2009年1月到6月之间, 再次接受检查。这两次检查过程中, 病人病情估计均包含基于神经功能缺损评分和欧米诺®用药的神经病变临床检查, 以及一般体检。

统计分析则采用“社会科学应用统计组合程序”(SPSS, 芝加哥伊利诺伊)13.0进行。正态分布定量变量的分析, 则采用“非成对t值检验法”进行。定性变量的比较, 采用费歇尔的精确概率检验进行(在完成耶茨校正法之后(如适用))。采用斯皮尔曼等级相关系数(rs), 来评估检查期间实现完全变色所消耗的时间和神经功能缺损评分之间的相互关系。采用k曲线系数, 来评估神经功能缺损评分和神经病变诊断过程中所用欧米诺®之间的一致性。数据则表示为平均值 $\pm$ 标准偏差($\pm$ 1SD)。其显著性则被确定为5%($p<0.05$)。

结果



第一次检查, 其中70名患者(占64.22%)的欧米诺®结果正常, 39名患者(占35.78%)的欧米诺®结果异常(分别称为A组和B组)。在两次检查中, 右足和左足的检测结果为异常欧米诺®反应均达到100%一致。在第一次检查和第二次检查之间, 未出现欧米诺®由异常变为正常的现象, 在再次检查时发现, A组有2名患者出现了排汗机能障碍(欧米诺®检测结果为异常), 但未出现神经病变现象。第一次检查(4.23 ± 0.99 对 2.97 ± 0.72 , $p<0.001$)和第二次检查(4.63 ± 1.33 对 3.39 ± 0.91 , $p<0.001$)的结果均表明, B组的神经功能缺损评分显著高于A组。两次检查的结果均表明, 检查期间实现完全变色所消耗的时间和神经功能缺损评分之间存在显著的正相关(第一次检查: $rs=0.552$, $p<0.001$ (右足)和 $rs=0.595$, $p<0.001$ (左足); 第二次检查: $rs=0.436$, $p<0.001$ (右足)和 $rs=0.496$, $p<0.001$ (左足))。

在第二次检查时, A组有(2/70)名患者(占2.86%), B组有(10/39)名患者(占25.64%)出现了神经病变(表1)。B组患者的神经病变发生频率显著较高($p=0.001$)。

在第二次检查时，欧米诺®对神经病变的敏感度为83.33%、特异性为68.04%，与神经功能缺损评分评估相同。有31个假阳性2个假阴性。欧米诺®和神经功能缺损评分之间对神经病变诊断存在着一种适度、但却显著的一致性(k曲线=0.259, $p<0.001$)。

讨论



本前瞻性研究的目的，在于试图对检测排汗机能的欧米诺®指示剂检验在二型糖尿病患者周围神经病变早期诊断过程中所起的作用进行评估。其所采用的受检者在神经病变初次检查的相关值为阴性，并在5年后再次接受检查。其主要发现是，欧米诺®检测结果为异常的患者在第二次检查时测出的神经病变发生率显著较高。这种现象至今仍表明：与标准化临床检查相比，欧米诺®更便于开展神经病变的较早期诊断（帕帕纳等人，2005；帕帕纳等人2007）。“第一次检测结果为异常的欧米诺®与5年后发生神经病变频率显著较高的有关”这一新发现，在某种程度上表明：该检验确实有助于开展神经病变的较早期检测。其中似是而非的是：由小神经纤维传递的神经病变的早期检测，可被归因于“欧米诺®能用于评估排汗机能”这一原理（勒夫等人，2006；普罗维泰拉等人，2010）。按照病理学研究的结果，临床或电生理学检查结果正常的糖尿病患者体内的小神经纤维可能已有早期损害，而葡萄糖耐量受损的患者体内的小神经纤维可能更早受到损害（马利克等人，2005；史密斯等人.....2001；萨姆纳等人，2003；普罗维泰拉等人，2010）。值得注意的是，检测结果为异常欧米诺®反应和结构性小神经纤维伤害之间的关联，已在皮肤活体组织检查中得到了证实（夸特里尼等人，2008），这就为借助于指示剂检验进行神经病变的早期检测提供了组织病理学依据。

表1 第二次检查时两组患者的神经病变状态 ($p=0.001$. 耶茨校正)。

患者组	有神经病变	无神经病变
A组(n=70)	2	68
B组(n=39)	10	29

A组：患者在第一次检查时欧米诺®正常

B组：患者在第一次检查时欧米诺®检测结果为异常

欧米诺®检测结果为异常的患者的神经功能缺损评分，显著高于欧米诺®结果正常的患者的神经功能缺损评分。该发现是与以前的研究报告一致的，该报告内容是：存在排汗功能障碍的患者的临床神经病变数量较多（帕帕纳等人，2005；帕帕纳等人，2007；帕帕纳等人，2007b；帕帕纳等人，2008；斯帕洛内等人.....2009）。到现在为止，排汗功能障碍与较差临床神经病变状态之间的关联，仅在糖尿病患者中得到了大致的证实。该成果扩展了以前的研究成果，并表明对于无临床神经病变的患者而言，上述关联也同样适用。

在前后两次患者检查时，欧米诺®实现完全变色所消耗的时间与神经功能缺损评分之间，存在着显著的正相关。此外，这种现象已在二型糖尿病患者身上有所表现（帕帕纳等人，2008），但目前的观察又有了新的发现：非神经病变患者身上也可发现这种正相关。将这些现象联系起来看，新的发现和以前的观察结果都表明：存在着一个与正在恶化的神经功能缺损评分（NDS）并存的正在劣化的排汗机能连续线。

有趣的是，第二次检查时的欧米诺®，具备对神经病变诊断的较高敏感度和适度的较高特异性。其敏感度和特异性的范围，与以前的研究报告所述内容是大体上一致的（帕帕纳等人，2005；利亚蒂斯等人.....2007；帕帕纳等人，2007；帕帕纳等人，

2007b; 帕帕讷等人, 2008; 斯帕洛内等人2009)。

此外, 对于患者再次接受检查时的神经病变诊断而言, 欧米诺®和神经功能缺损评分之间存在着一种适度、但却显著的一致性。该一致性仅为适度的一致性, 原因是正常临床检查时, 许多患者的欧米诺®结果是异常的。可将这些患者描述为假阳性。基于新的发现, 又会出现新的争论点, 那就是某些所谓假阳性患者日后仍可出现神经病变。在这种情况下, 最好能在5年之后对该类患者再次进行检查, 从而有机会对早期诊断争论点作进一步的确认。

该成果的限制因素如以下所述。首先, 患者的跟进期不长。实际上, 神经病变通常存在一个漫长的隐蔽发展阶段(博尔顿等人, 2005; 瓦尔科尼和肯普尔, 2008; 齐格勒等人, 1991), 因此, 能否在10年之后采集到神经病变状态的结果, 仍然存在一定的不确定性。即使如此, 我们的获取的结果仍然是有用的, 原因是它们体现的是我们最新的认知, 也是人类对欧米诺在神经病变早期诊断方面潜在效用开展的首次前瞻性研究。其次, 我们仅在一个三级医疗站征募患者, 因此我们得出的结果未必能直接适用于一般糖尿病人口。

当前开展的研究活动, 可具备以下实际意义。在神经病变临床检查结果呈阴性的二型糖尿病患者中, 检测排汗机能的欧米诺®的指示剂检测结果为异常, 与日后出现神经病变的频率显著较高有关。因而, 检测结果为异常的欧米诺®结果可提醒临床医生: 存在发展为神经病变的可能性。因此, 检测结果为异常的欧米诺®具备两个方面的临床重要性。首先, 它有助于早期识别患者逐渐发展的神经病变, 从而有助于改善对降低发病率而言至关重要的并发症诊断效果(埃尔曼和肯尼迪, 2005; 帕帕讷和齐格勒, 2009)。对神经病变的早期诊断是基于对小神经纤维伤害的检测, 这点在有关欧米诺和活组织检查的相关性的文章中已经得到证实(夸特里尼等人, 2008)。其次, 欧米诺®可用于诊断排汗机能障碍, 排汗机能障碍最近已被确认为足部溃烂的独立风险因素(桑恩等人, 2008; 滕托卢里斯等人, 2009)。通过确定存在排汗机能障碍的患者, 可发现检测结果为异常的欧米诺®反应与足部溃烂的出现

之间存在着十分紧密的关联性, 多变量逻辑回归分析的结果就可以说明这一点(滕托卢里斯等人, 2010)。总而言之, 借助于神经病变的早期检测、以及排汗机能障碍的评估, 把欧米诺®作为如以往建议的十分有用的筛查检验(帕帕讷等人, 2008; 夸特里尼等人, 2008)。

总之, 我们所提供的证据表明: 在神经功能缺损评分正常的二型糖尿病患者中, 欧米诺®检测结果异常的患者在5年后发生神经病变的频率显著较高。就神经病变的诊断而言, 欧米诺®和神经功能缺损评分之间存在着一种适度、但却显著的一致性。这些结果表明: 欧米诺®对于二型糖尿病患者神经病变的早期诊断具备潜在效用。目前, 应鼓励人们开展其它的前瞻性研究, 以全面阐明欧米诺®在神经病变及时诊断等日常实际应用中的效用。

利害冲突: 无

参考文献见英文原版本

4 参考文献

- [1] 蒋海兵, 刘鹏, 袁利莉. 血清 CA19-9、CA242、CA125 及 CEA 检测在胆管癌中的诊断价值 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2011, 8(4): 55-61.
- [2] Barrage J K, Donaghy A, Forsyth J M, et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis [J]. Gastroenterology, 1995, 108(3): 865-869.
- [3] 孔宪博. 肿瘤特异抗原的研究现状及检测 [J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(1): 56-58.
- [4] 甘绍军. 肿瘤标志物 CA199 检测的临床应用价值 [J]. 中国社区医师. 医学专业, 2010, 29(12): 156.
- [5] 刘少雄, 夏鹤鸣. 血清 CA199 检测对肝胆胰疾病诊断价值的再评价 [J]. 医学理论与实践, 2009, 22(12): 1417-1419.
- [6] 徐伟明, 李永江. 血清 CA199 检测对消化道恶性肿瘤的临床意义 [J]. 安徽医学, 2011, 32(6): 744-745.
- [7] 覃瑞灵, 石青峰, 廖维甲, 等. Scaam-1、CA199、CEA 三种肿瘤标志物联合检测在胆管癌诊断中的价值 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(3): 413-415.
- [8] Watanabe M, Chigusa M, Takahashi H, et al. High level of CA199, CA50 and CEA-producible human cholangiocarcinoma cell line changes in the secretion ratios in vitro or in vivo [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2000, 36(2): 104-109.
- [9] Nekesh A, Pitt H A, Sahn T A, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors [J]. Am J Surg, 1996, 171(1): 147-152.
- [10] 蔡林波, 陈龙学, 山常国, 等. 恶性胆管癌外科加 X 刀治疗模式的探讨 [J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6(6): 621-623.
- [11] 傅蔚, 郭德宇. 胆管癌发病机制、诊断与治疗的研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6(9): 869-871.
- [12] 彭静华, 黄丽娜, 白用志. 产后可逆性后部白质脑病综合征并 HELLP 综合征 1 例 [J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(2): 202.
- [13] Chen C Y, Shieh S C, Tsao H C, et al. The assessment of biliary CA125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma: the influence of sampling time and hepatolithiasis [J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49(45): 616-620.

(收稿: 2013-02-19 编辑: 陈兴)

2 型糖尿病患者足部自主神经功能与糖尿病肾病关系的研究

赵巧玲 谢新荣 赵妮 邹汶兵 余天强

摘要 目的: 探讨 2 型糖尿病患者足部自主神经功能与糖尿病肾病的关系。方法: 将 103 例 2 型糖尿病患者分为糖尿病肾病组和糖尿病非肾病组, 检测血糖、CRP、糖化血红蛋白 (HbA1c) 等指标, 用欧米诺汗液法对其神经汗功能进行检测, 计算两组患者左右足欧米诺贴开始及完全变色的时间。结果: 糖尿病肾病组左足及右足欧米诺开始变色时间分别为: (5.00 ± 2.91) 、 (4.73 ± 2.60) min; 左足及右足欧米诺完全变色时间分别为: (22.05 ± 9.95) 、 (22.00 ± 10.01) min, 显著高于糖尿病非肾病组 ($P < 0.05$)。结论: 2 型糖尿病肾病患者足部自主神经功能较差。

关键词 糖尿病肾病; 欧米诺汗印; 自主神经功能; 糖尿病肾病

Correlation between the autonomic nerve function in foot and the diabetic nephropathy in T2DM patients
ZHAO Qiao-ling, XIE Xin-rong, ZHAO Ni, ZOU Wen-bing, YU Tian-qiang. Department of Endocrinology and Metabolism, Mingzhu Hospital of Guangxi Zhuangzu Autonomous Region, Nanning 530001, China

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between the autonomic nerve function in foot and the diabetic nephropathy in T2DM patients. **Methods** One hundred and three T2DM cases were enrolled into two groups: the diabetic nephropathy group and the diabetic non-nephropathy group. The blood glucose, CRP, glycated hemoglobin and other indicators and the foot autonomic nerve function were detected and assessed by Neuropad. The time for the beginning and the complementation of colour change in the left and right foot were also calculated. **Results** In the diabetic nephropathy group, the time for the beginning of colour change of Neuropad in the left and the right foot was (5.00 ± 2.91) min and (4.73 ± 2.60) min, respectively. While the time for the complementation of colour change of Neuropad in the left and the right foot was (22.05 ± 9.95) min and (22.00 ± 10.01) min, respectively, which were higher than those in the diabetic non-nephropathy group ($P < 0.05$, respectively). **Conclusion** The expected foot autonomic nerve function of T2DM patients with diabetic nephropathy is poor.

[Key words] Diabetic nephropathies; Neuropad; Autonomic nerve function; Diabetic nephropathy

doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.24.018

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅课题 (编号: Z2008028)

作者单位: 530001 南宁市, 广西民族医院内分泌代谢科

万方数据

期。如已出现运动、感觉等大纤维神经病变,则往往已到了疾病的晚期,因此,早期发现糖尿病自主神经功能异常对于患者的预后极其重要。目前用于临床评估神经功能的方法很多,泌汗功能异常是评价自主神经损害的敏感性指标,对皮肤排汗神经功能进行检测有助于早期发现糖尿病自主神经病变。本研究采用的欧米诺膏贴,是一种新型的检测神经排汗功能的诊断膏贴,由于其具有方便、快速、无痛、无污染、无需患者配合等特点,可用于早期发现糖尿病自主神经病变。检测原理为利用其化学成分二甲钴盐与汗液接触后是否在 10 min 内发生从蓝色到粉红色的变化,从而早期诊断糖尿病患者足部与汗液分泌功能有关的自由神经病变,其完全变色时间的长短与自主神经病变的程度正相关^[7]。欧米诺的这种时间量化特点可用于评估糖尿病自主神经病变的严重程度,但欧米诺膏贴变色时间对糖尿病自主神经病变预后的影响及对治疗的指导意义尚需进一步深入研究。

肾脏是一个高度受神经支配的器官,肾脏的各个部位都不同程度地受肾上腺素能神经支配。肾脏去神经会导致水钠排泄增多、肾小球滤过率和肾血流量增多,据此可以推测,交感神经病变会导致肾脏钠平衡和血流动力学的改变。糖尿病肾病和糖尿病神经病变的关系机制目前仍不十分清楚,毋庸置疑,两者存在一些共同的发病机制如非酶糖基化、多元醇通路激活、血管病变导致的氧化应激与慢性炎症状态^[8],糖尿病神经病变对糖尿病肾病的发生发展具有促进作用,推测神经病变促进肾病发生发展的机制有:交感神经功能受损引起肾脏微循环的自我保护机制受损。肾病可引起血中去甲肾上腺素和肾素水平下降,低水平的肾素引起血管紧张素降低,肾血管的阻力进一步下降,损害肾脏的自我防御能力。本研究观察结果显示,糖尿病肾病组双足部欧米诺开始变色时间长于糖尿病非肾病组,糖尿病非肾病组欧米诺阳性 41 例,阳性率为 65%,糖尿病肾病组欧米诺

阳性 38 例,阳性率为 95%,提示糖尿病肾病组足部自主神经泌汗功能较糖尿病非肾病组差。糖尿病肾病组欧米诺膏贴完全变色时间长于糖尿病非肾病组,考虑欧米诺变色时间越长,自主神经病变程度越严重。糖尿病肾病组左、右足欧米诺开始变色时间及完全变色时间差异无统计学意义,考虑糖尿病神经损害常呈对称性,所以双足欧米诺膏贴颜色改变无差异。

综上所述,我们通过欧米诺膏贴检查观察到 2 型糖尿病并肾病患者足部汗腺分泌功能较无肾病患者差,由于观察病例尚少,未能将肾病按分期进行比较,糖尿病足部汗腺分泌功能是否与糖尿病肾病的严重程度有关,尚待进一步研究。

4 参考文献

- [1] 彭聪,高明松,孔彩霞. 987 例住院 2 型糖尿病患者血红蛋白控制现状及慢性并发症的流行病学调查 [J]. 医学临床研究, 2012, 129(9): 1683-1687.
- [2] 魏秀红. 糖尿病肾病患者血液透析的危险因素与护理对策 [J]. 现代医院, 2013, 13(3): 74-76.
- [3] 毕艳华,郭奇红,陈翠清. 肾维宁颗粒对早中期糖尿病肾病患者血清 TGF- β 1 的影响 [J]. 现代医院, 2012, 12(10): 8-9.
- [4] 牛奔,苏恒,李超,等. 2 型糖尿病外周感觉神经病变和自主神经病变关系的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(2): 139-141.
- [5] Papanas N, Giannakis G, Papadimitrakou K, et al. Use of the new indicator test (Neuropad) for the assessment of the staged severity of neuropathy in type 2 diabetic patients [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2007, 115(1): 58-61.
- [6] Otto-Buchkowske E, Kanibutowska Z, Solik J, et al. Neuropathy and type 1 diabetes mellitus [J]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2008, 14(3): 109-116.
- [7] Papanas N, Boulton A, Malik R. A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy [J]. Diabet Med, 2012, 30(5): 525-534.
- [8] Jagachy K, Watoch P, Stawitschuk R. Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy [J]. Diabetes March, 2013, 62(3): 944-952.

(收稿: 2013-06-29 编辑: 张倩)

老年糖尿病肾病对患者足部神经泌汗功能的影响

李 岚 蒋科威 卢杭植 梁 旭

INFLUENCE STUDY ON FOOT SWEET NERVE FUNCTION IN ELDERLY DIABETIC PATIENTS COMBINED WITH DIABETIC NEPHROPATHY

LI Lan, JIANG Kewei, LU Hangzhen, et al

【摘要】目的 探讨老年糖尿病肾病与糖尿病非肾病患者足部神经泌汗功能和血管病变情况差异。**方法** 随机选取我院门诊收治的老年糖尿病合并糖尿病肾病患者 50 例和单纯糖尿病患者 50 例,采用欧米诺汗印法评定开始变色时间和完全变色时间,采用足部筛查实验评价患者的足部神经病变状况,采用测量踝-臂指数(ABI)判断患者的血管病变情况。**结果** 糖尿病肾病患者双足的欧米诺开始变色时间和完全变色时间均显著高于糖尿病非肾病患者($p < 0.01$)。糖尿病肾病患者中 70% 存在周围神经病变,41% 存在血管病变均显著高于糖尿病非肾病患者($p < 0.05$)。**结论** 老年糖尿病肾病足部神经泌汗功能差且神经病变和血管病变率高。

【关键词】 老年糖尿病 糖尿病肾病 足部神经泌汗功能 血管病变

【Abstract】Objective To study the difference of foot sweet nerve function and vasculopathy between elderly diabetic patients combined with nephropathy or not. **Methods** A total of 50 elderly diabetic patients combined with nephropathy and 50 elderly diabetic patients combined without nephropathy were included in this study. Neuropad test were adopted to determine the foot sweet nerve function by recorded the beginning and complementment of colour change. The foot screening experiment were adopted to determine the foot nerve function and ABI were adopted to determine the vasculopathy. **Results** The beginning and complementment of colour change time in patients combined with nephropathy were significantly longer than those in control group ($p < 0.01$). There were 70% patients combined with peripheral neuropathy and 42% combined with vasculopathy in patients with nephropathy, which were significantly higher than those in control group ($p < 0.05$). **Conclusion** The foot sweet nerve function in elderly diabetic patients combined with nephropathy is worse than patients without nephropathy which has a worse foot sweet nerve function and vasculopathy.

【Key words】 elderly diabetic; diabetic nephropathy; foot sweet nerve function; vasculopathy

【Author's address】 Geriatrics Department, The People Hospital of Shen Zhen city, shenzhen, guangdong, 518020, China

doi:10.3969/j.issn.1671-332X.2015.04.026

糖尿病肾病是糖尿病患者最主要的并发症之一,已成为终末期肾病的第二原因^[1]。研究证实糖尿病肾病患者往往合并有其他系统或器官的血管和神经病变^[2]。糖尿病足是由足部自主神经病变和血管病变所引起的汗液代谢失调,严重时会造成溃疡甚至需要截肢治疗^[3-5]。老年患者是糖尿病肾病、糖尿病足等并发症的主要发病人群^[6]。研究证实足部神经泌汗功能在足部疾病尤其是糖尿病足的发生和发展中具有重要影响^[4]。因此,验证糖尿病肾病患者足部神经泌汗功能特点对了解糖尿病肾病与糖尿病足之间的关系具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院门诊 2013 年 9 月~2014 年 9 月收治的老年糖尿病肾病患者 50 例和糖尿病非肾病患者 50 例,糖尿病诊断均符合世界卫生组织 1999 年制定的诊断标准,UALB(尿微量白蛋白)水平超过 30 mg/24 h 为糖尿病肾病患者,低于 30 mg/24 h 为糖尿病非肾病患者。其中男 46 例,女 54 例;年龄 60~85 岁,平均年龄(73.8±10.6)岁;病程 1~6 年,平均(4.6±3.5)年。排除标准:①并发急性疾病,或并发严重慢性疾病的患者;②并发血管病变、心功能异常、泌尿系统结石、足部溃疡患者;③并发原发性高血压、吸烟的患者;④有肾毒性用药史的患者。本研究经我院伦理学批准,所有患者或其家属均被告知且签署了知情同意书。两组患者在男女比例、年龄及病程等上均无统计学意义差异($p > 0.05$),具有可比性。见表 1。

李 岚 蒋科威 卢杭植 梁 旭:深圳市人民医院 广东深圳 518020

表 1 一般资料的比较

(n)

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)
		男	女		
糖尿病肾病患者	50	22	28	73.5 ± 10.2	4.8 ± 3.7
糖尿病非肾病患者	50	24	26	74.0 ± 10.8	4.5 ± 3.4
统计量		$\chi^2 = 0.161$		$t = -0.238$	$t = 0.422$
P		> 0.05		> 0.05	> 0.05

1.2 方法

1.2.1 足部泌汗功能的检测^[7] 采用欧米诺汗印法评定开始变色时间和完全变色时间。叮嘱患者卧床休息一刻钟,脱掉患者的鞋袜,5 分钟后,由专职的糖尿病足部护理人员将欧米诺诊断膏贴贴在患者的双侧跖骨头 I、II 部位,并使用计时器记录膏贴由蓝色变成粉红色的时间。检测结果评定:10 分钟内完成变成粉红色,表明足部泌汗功能正常;10 分钟内蓝色未发生变化或未完全变为粉红色,表明足部泌汗功能检测为阳性。

1.2.2 足部神经病变的检测 参照英国足部筛查实验评估标准^[8],无症状患者体检评分 ≥ 6 分或症状评分 ≥ 5 分;体检评分 ≥ 3 分为存在周围神经病变;体检评分 ≥ 8 分为溃疡高危足。

1.2.3 血管病变的评定 采用 IU22 型号超声多普勒血流计测量,探头频率 5.0~10.0 MHz。患者取静卧位/俯卧位,沿股动脉、腘动脉、胫后/胫前动脉、足背动脉顺序,依次

自上而下逐一扫描,血管分叉处及关节附近血管作为重点观察,进行双侧对比。根据受检者体形和检测部位选择合适的袖带,与测压计相连,并将袖带缚于受检者臂部或踝部,严格按照美国心脏病协会(AHA)推荐的肱动脉血压测量要求测量肱动脉压,采用同样方法测量踝动脉压。踝肱指数 ABI = 踝动脉收缩压/肱动脉收缩压。ABI 1.0~1.3 为正常;0.8 ≤ ABI < 1.0 为轻度血管病变,0.5 ≤ ABI < 0.8 为中度动脉疾病,< 0.5 为严重动脉疾病,> 1.3 为血管钙化。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件分析,计数资料采用 χ^2 检验或秩和检验,计量 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验, $p < 0.05$ 为具有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者足部神经泌汗功能比较

糖尿病肾病患者双足的欧米诺开始变色时间和完全变色时间均显著高于糖尿病非肾病患者($p < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者足部神经泌汗功能比较

(min)

组别	例数	欧米诺开始变色时间		欧米诺完全变色时间	
		左足	右足	左足	右足
糖尿病肾病患者	50	2.9 ± 2.3	2.8 ± 2.2	16.6 ± 9.4	16.3 ± 10.2
糖尿病非肾病患者	50	5.1 ± 2.9	4.8 ± 2.6	23.1 ± 9.8	22.7 ± 10.1
t 值		-4.203	-4.152	-3.385	-3.153
P		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

2.2 两组患者糖尿病足评估情况

糖尿病肾病患者 70% 存在周围神经病变,42% 存在血管病变,均显著高于糖尿病非肾病患者($p < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者糖尿病足评估情况

n(%)

组别	例数	周围神经病变评估			踝-臂指数(ABI)			
		正常	存在病变	高危足	正常	轻度血管病变	中度血管病变	血管钙化
糖尿病肾病患者	50	15(30.0)	25(50.0)	10(20.0)	29(58.0)	10(20.0)	7(14.0)	4(8.0)
糖尿病非肾病患者	50	34(68.0)	14(28.0)	2(4.0)	41(82.0)	6(12.0)	2(4.0)	1(2.0)
Z 值						-2.142	-2.546	
P						< 0.05	< 0.05	

3 讨论

糖尿病肾病不仅本身具有严重危害,还会引起血管和神经损伤,而这些损伤又会导致一系列的严重并发症^[9]。自主神经系统异常在糖尿病早期便可出现,然而由于其发病隐匿因而常被忽略^[10]。在糖尿病早期阶段,主要是小纤维神经(A6 和 C 类纤维)损伤,到后期则会出现大纤维神经损伤,经功能改变会影响微循环调节功能,促使其他并发症的发生^[11]。因此,早期的神经损伤检测对于及时发现和预防周围神经损伤相关并发症具有重要意义。

研究证实,糖尿病肾病患者发生周围神经损伤和血管病变的人数显著高于糖尿病非肾病患者。其原因可能是因为糖尿病肾病的病程更长导致并发症发生率更高^[12]。也有可能是因为糖尿病肾病患者代谢功能受损,导致血中肾素和去甲肾上腺素水平降低,低水平的肾素引发血管紧张素降低,激活多元醇通路,导致氧化应激和慢性炎症,因而引发神经损伤和血管损伤^[13]。欧米诺贴膏是一种新型的诊断贴膏,可以通过变色时间检测支配汗腺的自主神经功能水平,变色时间的长短与自主神经病变的程度正相关^[14]。研究发现,糖

尿病肾病患者发生汗腺自主神经功能损伤的可能性更高。而在对比了两组阳性患者的反应时间可知,糖尿病肾病患者开始变色时间和完全变色时间。提示,糖尿病肾病患者中足部自主神经汗功能较差。

综上所述,老年糖尿病肾病患者足部血管和神经功能均更容易出现损伤,尤其是足部神经汗功能与糖尿病非肾病患者间存在显著差异,在临床治疗时应当予以重视,避免糖尿病足的发生。

参考文献

- [1] 程秀红. 糖尿病肾病患者血液透析的危险因素与护理对策[J]. 现代医院, 2013, 13(3): 74-76.
- [2] ULITALO K R, SOWERS M F, HEERINGA S. Peripheral Vascular Disease and Peripheral Neuropathy in Individuals With Cardio-metabolic Clustering and Obesity National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004[J]. Diabetes Care, 2011, 34(7): 1642-1647.
- [3] LIPSKY B A, BERENDT A R, CORNIA P B, et al. 2012 Infections Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections[J]. Clinical infectious diseases, 2012, 54(12): e132-e173.
- [4] 钟郁鸿, 田桂珍, 李 静. VSD 负压封闭引流治疗糖尿病足创面效果观察[J]. 现代医院, 2014, 14(7): 043.
- [5] SINCLAIR A J, PAOLISSO G, CASTRO M, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary[J]. Diabetes & metabolismism, 2011, 37: S27-S38.
- [6] ISHIBASHI F, KOJIMA R, KAWASAKI A, et al. Correlation be-

tween sudomotor function, sweat gland duct size and corneal nerve fiber pathology in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of diabetes investigation, 2014, 5(5): 588-596.

- [7] QUATTRINI C, JEZIOBSKA M, TAVAKOLI M, et al. The Neuropod test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy[J]. Diabetesologia, 2008, 51(6): 1046-1050.
- [8] 贾伟平, 沈 琴, 包玉倩, 等. 糖尿病周围神经病变的检测方法及其诊断价值的评估[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(38): 2707-2710.
- [9] KIM H, J KIM J, YOON Y. Emerging therapy for diabetic neuropathy: cell therapy targeting vessels and nerves[J]. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets (Formerly Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders), 2012, 12(2): 168-178.
- [10] BROCK C, SØFTELAND E, FRØKJÆR J B, et al. Associations between Sensorimotor, Autonomic and Central Neuropathies in Diabetes Mellitus[J]. J Diabetes Metab, 2014, 5(1000390): 2.
- [11] SHEVALYE H, WATCHO P, STAVNICHUK R, et al. Metax, alleviates multiple manifestations of peripheral neuropathy and increases intraganglionic nerve fiber density in Zucker diabetic fatty rats[J]. Diabetes, 2012, 61(8): 2126-2133.
- [12] 陈廷芳, 汪年松. 糖尿病肾病患者的心血管并发症的危险因素和防治[J]. 中国中西医结合肾病学杂志, 2013(3): 278-280.
- [13] LUPACHYK S, WATCHO P, STAVNICHUK R, et al. Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. Diabetes, 2013, 62(3): 944-952.
- [14] QUATTRINI C, JEZIOBSKA M, TAVAKOLI M, et al. The Neuropod test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy[J]. Diabetesologia, 2008, 51(6): 1046-1050.

(上接第 64 页)

本研究对难治性支原体肺炎的临床特征进行回顾分析, 结果表明, 发热时间上, 一般病例组患者 28 例的发热时间 ≤ 10 d, 2 例 > 10 d; 难治性病例组患者 16 例的发热时间 ≤ 10 d, 14 例 > 10 d, 两组患者差异显著。此外, 两组患者外周血的白细胞数、中性粒细胞数以及 CRP 比较, 差异均有统计学意义($p < 0.05$), 两组患者影像学表现亦可见显著区别。结合上述结果, 我们选择发热时间 > 10 d、出现大片肺部高密度的实变影、中性粒细胞数、外周血的白细胞计数、CRP 为自变量进行 Logistic 回归分析结果表明, 发热时间 > 10 d, CRP > 40 mg/L, 出现大片肺部高密度的实变影, 为难治性支原体肺炎判断的指标。这一结论与已有结论类似^[8], 然而亦有研究表明发热时间不可作为单独的判断因子^[10], 这可能与本次实验的样本量较少有关, 有待深入研究。

综上所述, 发热时间 > 10 d, CRP > 40 mg/L, 出现大片肺部高密度的实变影, 为难治性支原体肺炎判断的指标。

参考文献

- [1] 高 惠, 罗征奇, 罗 健, 等. 儿童肺炎支原体肺炎后遗临床症状危险因素分析[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(2): 165-167.
- [2] 吴立文, 叶 滨. 儿童肺炎支原体肺炎 136 例临床分析[J]. 现代医院, 2011, 11(3): 58-59.

- [3] 李洪瑞, 熊 星, 周 俊. 儿童支原体肺炎的 X 线诊断分析及临床特征[J]. 微光杂志, 2011, 11(2): 77-79.
- [4] 陈秋芳, 余 顺, 张海邻, 等. 小儿支原体肺炎的临床、影像学及内镜特点[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(1): 42-45.
- [5] 刘 玲, 李 微, 江志世, 等. 甲基强的松龙对重症支原体肺炎患儿免疫指标的影响[J]. 现代医院, 2013, 13(5): 46-48.
- [6] 王敏露, 黄陈进. 支原体肺炎患儿免疫球蛋白 T 淋巴细胞亚群细胞因子检测的临床意义[J]. 微循环杂志, 2009, 19(2): 38-40.
- [7] MEHVIS S C, HARDEMAN H, REMMELTS HH, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet 2011 Jun 11; 377(9782): 2023-30.
- [8] 杨晓梅, 赵 颖, 谢新华. 上海市某地区不同儿童年龄组肺炎支原体肺炎的临床特征分析[J]. 实用心脑肺血管杂志, 2012, 37(11): 1320-1322.
- [9] 刘金荣, 彭 芸, 杨海明. 难治性肺炎支原体肺炎的表现特征和判断指标探讨[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(12): 915-918.
- [10] 刘金荣, 赵颖英. 儿科难治性疾病 (2013)——难治性肺炎支原体肺炎判断与药物治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(12): 881-883.

危险因素(如癌症、蛋白 C 缺乏、抗心磷脂综合征等)的患者,所占本研究纳入病例的比例极少,未能分亚组分析,因此类患者的危险因素长期难以去除,因此需要长时间的抗凝,甚至终生抗凝。

长期抗凝治疗过程中不可避免地存在出血风险,本研究合并分析 6 项随机对照试验的出血率,长期抗凝组与短期抗凝组比较差异无统计学意义($P=0.07$),而针对特发性 VTE 亚组分析后,结果提示延长抗凝组增加出血风险,差异有统计学意义($P=0.02$)。出现两个不同的结果可能是因为 6 项 RCT 研究比较的抗凝时间不完全一致引起。

早已有 2 篇与本研究相似的 Meta 分析文章,均提示长期抗凝治疗可以降低 VTE 复发的风险。这两项 Meta 分析纳入部分研究发表的时间较久远,时间跨度较大,抗凝治疗的药物、剂量、疗程等在不同指南发表后有所变化,而且这 2 篇 Meta 分析文献均在 2005 年前发表,纳入其后发表的 1 篇多中心随机对照试验^[4]。本 Meta 分析依据相关指南,只纳入抗凝至少有 3 个月的随机对照试验,尽量达到基线一致,并进行亚组分析,以减少偏倚。另外,根据样本量和研究的结果进行敏感性分析,分析结果一致,支持总样本研究结果,说明本次研究结果稳定、可靠。然而绘制的漏斗图显示研究存在发表性偏倚,这需要纳入更多的大规模随机对照试验和阴性报告来减少偏倚,以期获得更准确的循证医学结果。

参考文献:

- [1] 中华医学会外科分会血管外科组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南[J]. 中华普通外科杂志, 2008, 23(3): 235-238.
- [2] Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary

embolism[J]. Ann Intern Med. 2003; 139(1): 19-25.

- [3] Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators[J]. N Engl J Med. 2001; 345(3): 145-149.
- [4] Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial[J]. BMJ. 2007; 334(7595): 674.
- [5] Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism[J]. N Engl J Med. 1999; 340(12): 901-907.
- [6] Pinede L, Ninet J, Dubaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis[J]. Circulation. 2001; 103(20): 2453-2460.
- [7] Schulman S, Lockner D, Julian-Dannfelt A. The duration of oral anticoagulation after deep vein thrombosis. A randomized study[J]. Acta Med Scand. 1985; 217(5): 547-552.
- [8] Siragusa S, Malato A, Anastasio R, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study[J]. Blood. 2008; 112(3): 511-515.

广西医科大学学报 2011 Oct;28(5)

糖尿病足部自主神经病变与糖尿病视网膜病变的关系探讨*

谢新荣 赵戈于 马春芬 赵妮 赵巧玲

(广西民族医院内分科代谢科 南宁 530001)

摘要 目的:探讨糖尿病足部自主神经病变与糖尿病视网膜病变的关系。方法:90 例确诊 2 型糖尿病的住院患者,分为糖尿病视网膜病变组($n=49$)与非糖尿病视网膜病变组($n=41$),比较两组足部末梢开始变色时间及完全变色时间等。结果:两组末梢开始变色时间分别为(3.2 ± 2.16) min 和 (1.72 ± 1.08) min($P<0.01$),完全变色时间分别是: (1.72 ± 1.08) min 和 (13.75 ± 6.77) min($P<0.01$),两组末梢检查阳性分别为 31 例和 16 例,阳性率分别为 63.27% 和 39.02%,两组末梢阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组感觉阈值分别为: (18.56 ± 9.51) V 和 (12.38 ± 3.76) V($P<0.01$)。两组糖化血红蛋白分别为 (7.65 ± 1.83) % 和 (8.98 ± 3.54) % ($P<0.05$),而两组空腹血糖、餐后 2 h 血糖及空腹胰岛素及餐后 2 h 胰岛素无明显差异($P>0.05$)。结论:糖尿病视网膜病变患者足部自主神经功能及足部神经感觉较糖尿病无视网膜病变患者差,可能是由于糖尿病微血管病变造成视网膜及足部神经供血

* 基金项目:广西壮族自治州卫生厅课题(No. 22008023)
收稿日期:2010-12-24

万方数据

差所致。

关键词 糖尿病视网膜病变;足部出汗功能;自主神经病变

中图分类号 R587.2 **文献标志码** A **文章编号** 1005-930X(2011)05-0710-03

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)和糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathies, DPN)是常见的糖尿病慢性并发症,糖尿病自主神经病变是糖尿病周围神经病变的早期表现,而足部自主神经病变早期表现在出汗功能的异常。糖尿病足部自主神经病变与糖尿病视网膜病变之间是否相关,目前研究尚少。为此,我们对糖尿病足部自主神经病变与糖尿病视网膜病变的关系进行分析,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 病例及分组:选择2009年1月至2010年8月在我科住院的2型糖尿病患者90例,2型糖尿病的诊断均符合1999年WHO糖尿病的诊断标准,排除:(1)有精神或心理疾患;(2)有其他原因所致的心肌或周围神经病变;(3)甲状腺功能亢进或减低;(4)酗酒,有过急性皮肤病、皮疹者;(5)高血压病。经眼科医师行常规检查及眼底荧光造影术(FFA)确定有无视网膜病变,将有糖尿病视网膜病变的患者49例列为糖尿病视网膜病变组,未发现视网膜病变的41例患者列为糖尿病非视网膜病变组。糖尿病视网膜病变组男28例,女21例,年龄(61.5±8.2)岁,病程(6.06±3.9)年。糖尿病非视网膜病变组男22例,女19例,年龄(60.8±8.5)岁,病程(4.29±3.31)年,两组年龄及性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。将糖尿病视网膜病变组病程比糖尿病非视网膜病变组长($P<0.05$)。

1.2 检查方法

1.2.1 足部出汗功能测定法^[1]:均为患者入院第一天检测,采用德国 GmbH 公司生产的欧米诺诊断膏贴(生产批号是 LOT:0901203)。检测时室温维持在20~25℃。测试前,先嘱受试者卧床休息15 min,除去鞋袜5 min后,由糖尿病足专科护士将欧米诺诊断膏贴贴于患者双侧大足趾下球状部位的皮肤上,并记录贴于足部皮肤上的欧米诺诊断膏贴开始由蓝色变粉红色所需的时间及完全变成粉红色的时间(正常人10 min内完全由蓝色变为粉红色),10 min内颜色未发生部分发生变色为阳性。欧米诺诊断膏贴完全变色时间越长,提示足部自主神经病变越严重。

1.2.2 感觉阈值(VPT)检查方法:患者休息10 min,平卧于检查床上,在安静、轻松的状态下接受检查,检查过程中被检者不能看到所测试的部位。所有检查均由同一操作者使用相同仪器完成。使用美国 Bio-Thesimeter 感觉定量检测仪,操作者手持阀门向左旋转控制使振幅重新回到零点,右手拿起驱动器使驱动器重量压在检测腿上的压力适中。拿起、利用震动刺激头自身重量(约450 g)垂直方向置于下肢大足趾趾中心距前缘趾甲2.5 cm处,防止探头在被检者测

试部位皮肤表面水平移动。随着电流的增强,驱动器的振幅逐渐增大,直至能被被检查者所感知,读出此时的伏特数。振动阈值>10 V为异常。

1.2.3 糖尿病其他血液指标检测方法:血清葡萄糖氧化酶法测定,胰岛素用 DFC 公司的胰岛素免疫法测定,糖化血红蛋白测定采用 Bio-Rad 公司的 Variant 测定仪及试剂测定。

1.3 统计学方法:采用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组计量资料比较采用独立样本 t 检验,2组计数资料比较采用卡方检验。

2 结果

2.1 糖尿病视网膜病变组与糖尿病非视网膜病变组,完全变色时间及感觉阈值明显高于非视网膜病变组,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表1。两组欧米诺阳性率分别为31例和16例,阳性率分别为63.27%和39.02%,两组欧米诺阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 2组病人欧米诺开始变色时间、完全变色时间及感觉阈值的比较

组别	n	开始变色时间($\bar{x} \pm s$ /min)	完全变色时间($\bar{x} \pm s$ /min)	感觉阈值(V)
糖尿病视网膜病变组	49	8.2±2.16 ^a	18.9±8.48 ^a	18.56±9.51 ^a
糖尿病非视网膜病变组	41	1.72±1.08	13.75±6.77	12.38±3.76
P		0.001	0.005	0.001

注:^a与糖尿病非视网膜病变组比较, $P<0.01$

表2 2组欧米诺阳性率比较

组别	n	欧米诺阳性(例)	欧米诺阴性(例)	欧米诺阳性率(%)
糖尿病视网膜病变组	49	31	18	63.27*
糖尿病非视网膜病变组	41	16	25	39.02

注:与糖尿病非视网膜病变组比较, $P<0.05$

2.2 糖尿病合并视网膜病变组糖化血红蛋白(HbA_{1c})比糖尿病非视网膜病变组高,差异有统计学意义($P<0.05$),两组空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(INS)及餐后2 h血糖(PBG2h)、餐后2 h胰岛素(INS2h)比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 2组FBG、PBG2h、HbA1c、INS、INS2h比较

组别	n	FBG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	PBG2h ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	HbA1c (%)	INS ($\mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$)	INS2h ($\mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$)
糖尿病视网膜病变组	49	11.03±4.56	17.06±16.07	8.98±3.54	16.04±14.16	79.79±74.69
糖尿病非视网膜病变组	41	10.23±4.32	16.5±6.54	7.65±1.83	13.98±12.55	54.5±32.53
P		0.54	0.83	0.032	0.47	0.08

3 讨论

欧米诺是一种新型的检测汗腺功能的诊断膏贴,利用的是汗液与膏贴内化学成分结合后发生变色反应的原理,具有快速简便的特点,正常人使用欧米诺在10 min内颜色会由蓝色变成粉红色的概率为98%。Zick^[2]采用该方法与精密、昂贵的汗液异常测试方法进行了比较,发现它们具有显著的相关性。通过我们对90例患者的观察发现,糖尿病视网膜病变组欧米诺开始变色时间及完全变色时间分别是(3.2±2.16) min、(18.9±8.48) min,非视网膜病变组欧米诺开始变色时间及完全变色时间分别是(1.72±1.08) min、(13.75±6.77) min,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。49例糖尿病视网膜病变患者欧米诺阳性有31例,41例糖尿病非视网膜病变患者欧米诺阳性有16例,糖尿病视网膜病变组欧米诺阳性率比糖尿病非视网膜病变组高($P < 0.05$),提示糖尿病视网膜病变患者的足部汗腺功能较非视网膜病变患者足部汗腺功能差。糖尿病视网膜病变组感觉阈值为(18.56±9.51) V,糖尿病非视网膜病变组感觉阈值为(12.38±3.76) V,两者比较差异有统计学意义($P < 0.01$),表明糖尿病视网膜病变患者神经感受异常较糖尿病非视网膜病变患者严重。糖尿病神经病变可涉及神经系统的任何一部分,四肢神经都可受到损伤,且下肢的神经损伤早于上肢^[3],其中自主神经和躯体运动感觉神经最易受累,足部自主神经损害使皮肤出汗减少和温度调节异常,造成皮肤干燥、皲裂。国内外的多项研究发现,欧米诺膏贴能早期发现糖尿病足部自主神经病变,并且欧米诺变色时间越长,神经病变越严重^[4]。研究还发现,随着视网膜病变的发展由早期至晚期,周围神经病变的发生率也逐期增高,二者呈平行关系^[5]。我们的观察也发现,糖尿病视网膜病变患者的足部汗腺功能明显减退,神经震动功能减退,提示糖尿病视网膜病变患者常合并足部自主神经病变。

糖尿病视网膜病变是糖尿病微血管病变中最重要的表现,2型糖尿病患者15年或更长者视网膜病变的危险性达78%^[6],高血糖是视网膜病变产生的根本原因。长期高血糖引起机体蛋白非酶糖基化所形成的糖基化终产物(AGEs)大量堆积是导致视网膜毛细血管周细胞死亡和视网膜病变发生的主要原因,而糖尿病微血管病变在糖尿病神经病变的发生及发展中起到重要的作用。我们的研究发现,糖尿病视网膜病变组病程(6.05±3.9)年,糖尿病非视网膜病变组病程(4.29±3.31)年,糖尿病视网膜病变组病程较糖尿病非视网膜病变组长($P < 0.05$),糖尿病视网膜病变患者HbA1c

较糖尿病非视网膜病变患者高($P < 0.05$),而FBG及PBG2h在两组中未显示出明显的差异性。考虑糖尿病视网膜病变的发生是与病程长及长期高血糖密切相关,而FBG及PBG2h仅代表某一时间点的血糖,并不能反映长期的血糖情况。糖尿病视网膜病变组空腹胰岛素及餐后2 h胰岛素比较无明显统计学差异($P > 0.05$),说明糖尿病视网膜病变与空腹胰岛素及2 h胰岛素无明显关系。

目前临床上应用的神经功能评估方法很多,本研究采用的欧米诺是一种新型诊断膏贴,主要检测支配汗腺的自主神经功能。由于其应用简单、快捷、灵敏、方便,因而是检测糖尿病早期自主神经病变的理想方法,但它也有一定的局限性,少数仅有运动感觉神经病变而无自主神经病变的患者,如仅应用欧米诺膏贴进行糖尿病周围神经病变筛查,则可能会出现漏诊。因此,在有条件的情况下,联合应用多种方法(如神经传导速度)进行神经功能评估是必要的。

综上所述,我们通过欧米诺膏贴检查观察到2型糖尿病并视网膜病变患者足部汗腺功能较非视网膜病变患者差,糖尿病视网膜病变患者糖化血红蛋白明显增高,提示糖尿病视网膜病变与长期血糖控制不良有关。由于观察病例尚少,未能将视网膜病变按分期进行比较,糖尿病足部自主神经功能损害与视网膜病变的严重程度是否有关,尚待下一步研究。

参考文献:

- [1] Papanas N, Giassakis G, Gapsatodorou K, et al. Use of the new indicator test (Neuropad) for the assessment of the staged severity of neuropathy in type 2 diabetic patients[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007; 115(11): 58-61.
- [2] Zick TS. Early detection of peripheral diabetic neuropathy: measurement of perspiration in the diabetic foot[J]. *Klin Wochenschr*. 2003; 32: 288-90.
- [3] 汤正义, 张 伟, 张彦珍, 等. 糖尿病神经病变患者末梢感觉定量检查方法的探讨与临床应用[J]. *中国糖尿病杂志*. 2003; 11(6): 391-394.
- [4] Tajunisah I, Sendhil Kumar SMS, Reddy SC. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy—a study of 217 patients from University of Malaya Medical Centre[J]. *Med J Malaysia*. 2006; 61(4): 451-456.
- [5] 廖二元, 莫朝晖. 内分泌学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1461-1477.

2 型糖尿病足部自主神经病变与血尿酸水平的关系研究

曲丹^① 丁丽颖^②

摘要:为探讨血清尿酸水平(SUA)与 2 型糖尿病(T2DM)足部自主神经病变(DAN)程度的关系,选取 DAN 组患者 39 例,非 DAN(NDAN)组患者 41 例,空腹抽血测 SUA、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)等,观察欧米诺膏贴完全变色时间。结果显示:DAN 组 SUA 水平明显高于 NDAN 组($P<0.05$)。欧米诺膏贴完全变色时间与 SUA 水平呈正相关($r=0.905, P<0.05$),提示 T2DM 足部自主神经病变程度与 SUA 水平呈正相关。

关键词:血清尿酸; 2 型糖尿病; 糖尿病自主神经病变; 欧米诺膏贴

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2016)09-0032-03

DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2016.09b.10

Relationship between Diabetic Foot Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients and Serum Uric Acid Level QU Dan, DING Li-yang. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China

Abstract: To investigate the serum uric acid (SUA) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) foot autonomic nerve lesions relation, we selected 39 cases of DAN group, 41 cases of non DAN (NDAN), tested SUA, fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), observed Neuropad color and the required time. The results showed that the level of SUA in DAN group was significantly higher than that in NDAN group ($P<0.05$). The time of the Neuropad paste was positively correlated with the SUA level ($r=0.905, P<0.05$), which indicated that T2DM foot autonomic neuropathy degree of SUA levels were positively correlated.

Key Words: serum uric acid; type 2 diabetes mellitus; diabetic autonomic neuropathy; Neuropad

糖尿病自主神经病变(diabetic autonomic neuropathy, DAN)是糖尿病常见的并发症之一, DAN 是引起发病率和病死率升高的重要原因之一^[1-2]。多数学者认为 DAN 的发病机制可能是长期高血糖导致微血管病变,是神经营养不良和变性所致^[3]。尿酸是人体内嘌呤代谢的产物,人体内尿酸产生过多或排泄减少都可导致高尿酸血症的发生。血清尿酸(serum uric acid, SUA)水平升高与血管内皮功能障碍^[4]、冠状动脉疾病^[5]、中风、外周动脉疾病以及心血管疾病的病死率相关。在 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中,高尿酸水平与大血管病变、中风和外周动脉疾病有关,而高尿酸水平和微血管病变之间的关联没有得到重视。目前,国内外对高尿酸水平与糖尿病合并周围神经病变的关系已有大量相关研究^[6],结果显示血尿酸水平升高与糖尿病周围神经病变的发生存在相关性。但其对 DAN 的研究较少。本研究通过对 80 例 T2DM 患者资料进行分析,研究上述指标与 T2DM 患者足部

出汗时间的关系,探讨 SUA 水平与 DAN 是否存在相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2014 年 3 月~2015 年 12 月在锦州医科大学附属第一医院内分泌科住院的 80 例 T2DM 患者,男 46 例,女 34 例。入选患者均需排除:(1)T2DM 外的其他类型的糖尿病患者;(2)急性代谢性状态如代谢性酸中毒、高血糖高渗状态、足部感染、应激等;(3)其他原因所致足部神经病变如:遗传因素、药物、手术、其他代谢性疾病等;(4)腰椎疾病及脑血管疾病后遗症;(5)有重度心肝肾脏器功能障碍者;(6)年龄<17 岁或>75 岁、慢性肾功能衰竭、中风、痛风、急性或慢性感染或炎症、血液学疾病,以及使用他汀类药物、抗凝剂、抗生素,或在过去的 3 个月可能影响尿酸水平的任何药物(例如,利尿剂、环孢菌素、别嘌醇、雌激素或细胞毒性剂)。按足部神经出汗功能检测结果确诊分为 DAN 组和非自主神经病变(non-diabetic autonomic neuropathy, NDAN)组。利用欧米诺膏贴由蓝色完全变为粉红色所需时间来判定分组,即 DAN 组是 10min 内颜色未由蓝色完全变成粉红色者,反之定义为 NDAN 组^[7]。糖尿病诊断符合 1999 年 WHO 的糖尿病诊断标准。

1.2 方法

1.2.1 一般指标:2 组患者均详细询问病史,对其仔细

①锦州医科大学附属第一医院内分泌科 辽宁锦州 121000
作者简介:曲丹(1989-),女,硕士研究生,研究方向:2 型糖尿病足部自主神经病变与血尿酸水平的关系研究。
通讯作者:丁丽颖(1973-),女,医学博士,副教授,硕士生导师,研究方向:糖尿病血管并发症机制与治疗。
E-mail:liyding1973@163.com

查体并记录患者的性别、年龄、病程、身高、体重、体质指数 (body mass index, BMI)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 及舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)。

1.2.2 生化指标: 2组研究对象在过夜禁食 12h 状态下抽取肘静脉血, 用 ADVIA2400 检测仪测定 SUA、肌酐 (serum creatinine, SCr)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等指标; 高性能液相色谱法测定糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)。肾小球率过滤采用 Cockcroft-Gault 公式计算。

1.2.3 足部出汗功能的检测: 利用德国 trigocare 公司生产的欧米诺诊断膏贴。嘱患者卧床休息 10min, 除去鞋袜至少 5min 后才能使用, 以排除可能的排汗假象。将欧米诺诊断膏贴在患者双侧大腿下球状部位的皮肤上, 若该处皮肤较硬, 则贴在双侧小腿下球状部位的皮肤上亦可, 在测试中, 要将脚抬起确保该膏贴敷料不与外部水分接触。并开始记录由蓝色变粉红色所需的时间, 测试的膏贴的颜色由蓝色变成粉红色在 10min 内, 说明足部出汗功能正常。若颜色变化不在这

段时间内发生, 则出汗功能障碍的诊断成立。表明患者可能有 DAN 的早期症状, 膏贴完全变色所需时间越长, 表示病变程度越严重^[2-3]。

1.2.4 统计学方法: 所有数据均采用 SPSS 17.0 软件录入和处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式描述, 当满足正态分布或近似正态分布时组间比较使用独立样本 t 检验, 否则采用 χ^2 检验或进行非参数检验。计数资料以构成比或率的形式表示, 组间比较使用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析各观察指标与变色时间之间的相关关系, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DAN 组与 NDAN 组一般临床资料比较结果

2组患者性别、年龄、BMI、SBP、DBP、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 小时血糖 (2-hour post-meal blood glucose, 2h-PG)、SCr、HbA1c、病程差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。DAN 组 SUA、CRP 水平高于 NDAN 组 ($P < 0.05$)。DAN 组欧米诺诊断膏完全变色时间明显长于 NDAN 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 DAN 组与 NDAN 组一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m ²)	FPG(mmol/L)	2h-PG(mmol/L)	HbA1c(%)
DAN 组(<i>n</i> =39)	22/17	54.90±16.86	6.72±4.14	24.52±3.38	11.12±5.19	12.77±4.35	8.53±2.76
NDAN 组(<i>n</i> =41)	24/17	54.76±11.72	5.73±3.41	24.23±2.54	9.20±4.16	12.23±4.32	8.40±2.15
<i>t</i> 值或 χ^2 值	1.000	0.751	1.166	0.427	1.833	0.463	1.176
组别	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	SCr(μ mol/L)	SUA(μ mol/L)	CRP(mg/dl)	欧米诺完全变色时间(min)	
DAN 组(<i>n</i> =39)	129.03±11.23	76.85±5.81	68.09±16.98	446.12±76.91	0.94±0.31	12.99±1.58	
NDAN 组(<i>n</i> =41)	130.32±10.06	76.80±5.72	63.37±15.92	252.85±46.35	0.14±0.16	6.56±1.43	
<i>t</i> 值或 χ^2 值	0.542	0.032	1.322	14.499*	14.307*	18.997**	

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 欧米诺诊断膏贴完全变色时间与各观察指标 Pearson 相关性分析结果

欧米诺诊断膏贴完全变色时间与 SUA 呈正相关。与年龄、SBP、DBP、BMI、FPG、2h-PG、HbA1c、SCr、病程无相关性。见表 2。

表 2 各观察指标与欧米诺诊断膏贴完全变色时间相关性分析表

各观察指标	r 值	P 值
年龄	-0.105	0.574
BMI	0.060	0.591
病程	0.254	0.118
FPG	0.098	0.572
2h-PG	-0.099	0.556
SCr	0.015	0.928
CRP	0.347	0.030
HbA1c	0.096	0.561
SUA	0.855	0.001
SBP	-0.112	0.499
DBP	-0.031	0.853

3 讨论

糖尿病足部自主神经病变是糖尿病患者常见的并发症之一, 起病较隐蔽, 多在神经病变晚期才能确诊, 此时进行病情控制及治疗效果欠佳, 严重时可见糖尿病足部溃瘍甚至截肢, 所以应对糖尿病足部自主神经病变进行早发现早诊断早治疗。DAN 容易被忽视的就是汗腺分泌功能受损, 这是由于支配汗腺分泌的交感神经节后纤维能纤维的损伤, 而导致皮肤干燥。欧米诺诊断膏贴是一种新型检测汗腺分泌功能的方法, 并且操作简单, 可以早期发现糖尿病足部自主神经病变, 使患者及时控制和治疗, 以避免足部并发症的发生和发展。

国内有研究表明, SUA 是血管疾病发生及死亡的独立危险因素, 并且与心脏自主神经病变的发生有一定的关系^[10]。本研究发现 DAN 组患者的 SUA 水平较 NDAN 组明显升高。因此, 笔者得出 SUA 与糖尿病相关的神经病变不仅存在于外周神经病变, 还可能与自主神经病变相关。重要的是, SUA 与欧米诺诊断膏贴完全变色时间的长短之间存在显著正相关, 是评价足部泌

汗功能受损严重程度的一个标志^[21]。本研究将诊断青贴完全变色时间与各指标进行相关分析,得出欧米诺诺诊断青贴完全变色时间与 SUA 呈正相关,而诊断青贴完全变色所需时间越长,表示 DAN 程度越严重。提示 SUA 水平可能与 DAN 的严重程度呈正相关。

本研究结果还发现 DAN 患者 CRP 水平较 NDAN 组明显升高,并且在 DAN 组中 CRP 与青贴变色时间也存在正相关性。既往糖尿病神经病变和 CRP 之间的关联国外已经报道过^[12-15]。笔者的研究结果进一步说明了炎症在神经病变中的作用,以及炎症可能在出汗功能受损中起到一定的作用。本研究的局限性在于评估的患者数量相对较少,因此,将本研究结果应用到一般的 T2DM 人群需谨慎。此外,因为欧米诺诺汗印法尚未建立针对糖尿病足部自主神经病变诊断的金标准。但是先进的方法,如定量汗轴突反射试验,在世界各地仅有少数专业中心应用于临床实践中,而且操作十分复杂繁琐。而欧米诺诺汗印法是唯一可广泛用于诊断糖尿病足部自主神经病变的方法。而且重要的是,关于欧米诺诺汗印法的文献不断增多^[19-21],进一步支持了其对于糖尿病足部自主神经病变的诊断。

以往研究发现:糖尿病病程长、高 HbA_{1c}、高低密度脂蛋白、高尿酸蛋白是 DAN 的危险因素^[19-20],值得注意的是,这新的发现不仅扩展了 DAN 危险因素的研究,同时也扩展了以往仅对糖尿病周围神经病变患者存在高尿酸的观察^[12]。但在本研究中未发现 HbA_{1c}、病程与 DAN 的相关性,可能与本研究的病例数偏少有关。

综上,T2DM 合并 DAN 患者与 NDAN 患者相比具有较高 SUA 水平,SUA 和 T2DM 足部自主神经病变的严重程度之间存在显著的正相关性,通过干预 T2DM 患者的 SUA 水平进而降低 DAN 的发生率及延缓其发展提供临床依据。

参考文献

- [1] SAID G. Diabetic neuropathy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 115(1): 579-589.
- [2] PASNOOR M, DEMACHKIE M M, KLUDING P, et al. Diabetic neuropathy part 1: overview and symmetric phenotypes[J]. *Neurol Clin*, 2013, 31(2): 425-445.
- [3] 谢新荣, 赵代才, 马春芬, 等. 糖尿病足部汗腺分泌功能与周围神经病变及周围血管病变的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(22): 4839-4861.
- [4] 杜利君. 尿酸与血管内皮损伤关系的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(2): 204-205.
- [5] GROSSMAN C, SHEMES J. Serum uric acid is associated with coronary artery calcification[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2014, 6(5): 424-428.
- [6] KIANI J, HABIBI Z, TAIZIEHCHI A, et al. Association between serum uric acid level and diabetic peripheral neuropathy (A case control study)[J]. *Caspian J Intern Med*, 2014, 5(1): 17-21.
- [7] PAPANAS N, GIASSAKIS G, PAPAETHODOROU K, et al. Use of the new indicator test (Neuropad) for the assessment of the staged severity of neuropathy in type 2 diabetic patients[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, 115(1): 58-61.
- [8] PAPANAS N, BOULTON A J, MALIK R A, et al. A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy[J]. *Diabet Med*, 2013, 30(5): 525-534.
- [9] TENTOOURIS N, VOULGARIS C, LIATIS S, et al. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes[J]. *Diabet Care*, 2010, 33(5): 1112-1114.
- [10] 钟梅花, 明 扬, 万 松, 等. 高尿酸血症对心脏自主神经功能的影响[J]. *临床荟萃*, 2010(18): 1603-1604.
- [11] PAPANAS N, DAN Z. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2011, 25(1): 44-51.
- [12] PAPANAS N, KATSUKI N, PAPAETHODOROU K, et al. Peripheral neuropathy is associated with increased serum levels of uric acid in type 2 diabetes mellitus[J]. *Angiology*, 2011, 62(4): 291-295.
- [13] 侯 方, 曹凤林, 范振廷, 等. 老年 2 型糖尿病患者 C 反应蛋白与尿酸关系探讨[J]. *天津医药*, 2011, 39(2): 121-123.
- [14] HUANG L L, HUANG C T, CHEN M L, et al. Effects of profuse sweating induced by exercise on urinary uric acid excretion in a hot environment[J]. *Chinese J Physiol*, 2010, 53(4): 254-261.
- [15] 尹代坤, 宋俊华, 何 震, 等. 血清超敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸水平与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(19): 64-66.
- [16] PAPANAS N, PAPAETHODOROU K, PAPAZOGLU D, et al. A prospective study on the use of the indicator test Neuropad for the early diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2011, 119(2): 122-125.
- [17] MANES C, PAPANAS N, EXIARA T, et al. The indicator test Neuropad in the assessment of small and overall nerve fiber dysfunction in patients with type 2 diabetes: a large multicentre study[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, 122(3): 195-199.
- [18] PONERAKIS G, PETROPOULOS I N, FADAVI H, et al. The diagnostic accuracy of Neuropad for assessing large and small fibre diabetic neuropathy[J]. *Diabet Med*, 2014, 31(12): 1673-1680.
- [19] 赵巧玲, 谢新荣, 邹成兵, 等. 2 型糖尿病足部自主神经病变的危险因素[J]. *广东医学*, 2014, 35(3): 405-408.
- [20] 刘继玲. 糖尿病自主神经病变研究[J]. *中华医学研究*, 2012, 10(10): 162.

收稿日期: 2015-12-24

修回日期: 2016-06-27

(责任编辑: 刘利丹)

2型糖尿病足部自主神经病变与C肽水平的相关性研究

赵巧玲 谢新荣 余天强 邹汶兵 赵 妮

【摘要】 目的 探讨空腹血糖水平与2型糖尿病(T2DM)足部自主神经病变的关系。方法 检测124例T2DM患者的空腹血糖(FBG),餐后2h血糖(2h-PC),空腹C肽(F-C-P),利用利欧米诺诊断膏测定足部神经汗分泌功能,根据患者足部神经感觉功能检查结果,分为糖尿病自主神经病变(DAN)及非自主神经病变(NDAN),比较2组性别、年龄、体质指数、血压、FBG、2h-PC、F-C-P水平。将欧米诺诊断膏完全变色时间与上述指标进行Pearson相关性分析。结果 2组患者性别、年龄、FBG、2h-PC比较差异无统计学意义($P>0.05$),DAN组患者F-C-P水平为 (1.07 ± 0.75) nmol/L,低于NDAN组的 (1.43 ± 1.00) nmol/L($P<0.05$)。糖尿病患者欧米诺诊断膏变色时间与C肽呈负相关。结论 T2DM患者足部自主神经功能与C肽密切相关,推测C肽可能对应足部自主神经具有保护性作用。

【关键词】 C肽;糖尿病,2型;糖尿病神经病变;欧米诺汗液

【中图分类号】R587.2 【文献标志码】A 【DOI】10.3969/j.issn.0253-9896.2014.07.015

The Correlation Analysis between C-Peptide Level and Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients

ZHAO Qiaoling, XIE Xirong, YU Tiansiang, ZOU Wenbing, ZHAO Ni

Department of Endocrinology and Metabolism, Minzu Hospital of Guangxi Zhuangzu Autonomous Region,
Nanning 530001, China

[Abstract] Objective To discuss the correlation between C-peptide level and autonomic neuropathy in diabetic foot in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The levels of fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 h-PG) and fasting C-peptide (FC-P) were detected in 124 T2DM patients. The Neuropad was used to test functions of sudomotor nerves in foot. Patients were divided into two groups: diabetic autonomic neuropathy (DAN) group and non-autonomic neuropathy group (NDAN) according to the results of functions of sudomotor nerves in foot. Values of gender, age, body mass index (BMI), blood pressure, FBG, 2 h-PG and FC-P were compared between the two groups. The Pearson correlation analysis was carried out between the indexes mentioned above and the time for completing color change of Neuropad. **Results** There were no significant differences in gender, age, FBG and 2 h-PG between two groups ($P > 0.05$). The FC-P level was (1.07 ± 0.75) nmol/L in DAN group, which was significantly lower than that in NDAN group (1.43 ± 1.00) nmol/L ($P > 0.05$). The time for completing color change of Neuropad was negatively correlated with C-peptide. **Conclusion** The autonomic nerve functions in diabetic foot is closely related with C-peptide. It is inferred that C-peptide may have protective effect on autonomic nerves in diabetic foot.

[Key words] C-peptide; diabetes mellitus, type 2; diabetic neuropathies; neuropathic pain

糖尿病自主神经病变(DAN)是糖尿病常见的并发症之一,DAN的发病机制目前尚不明确,多数学者认为可能是长期高血糖导致微血管病变,使神经营养障碍和变性^[1-2]。C肽一直被认为没有生理活

性,仅作为胰岛 β 细胞分泌胰岛素功能的指标应用于临床,但近年来研究发现C肽可明显改善及延缓糖尿病患者周围神经病变的发生和发展,且鲜见C肽与DAN的关系报道。本研究通过对124例2型糖尿病患者(T2DM)患者资料进行分析,研究C肽水平与DAN的关系,为临床C肽与胰岛素联合应用治疗T2DM并发症提供更多的理论支持。

基金项目:广西壮族自治区卫生厅课题(Z2008028)
作者单位:南宁市,广西壮族自治区民族医院内分泌代谢科(邮编530001)

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集2010年1月—2012年8月在广西民族医院内分泌科住院的124例T2DM患者,其中男73例,女51例,年龄37~77岁,平均 (63.35 ± 9.04) 岁。入组患者均需排除急性糖尿病并发症,下肢血管病变和糖尿病足部溃疡,严重的并发症,如脑血管意外和冠心病。糖尿病诊断符合1999年WHO的糖尿病诊断标准。DAN按足部神经出汗功能检测结果确诊。利用标准颜色表测定欧米诺膏贴由蓝色完全变为粉红色所需时间:10 min内颜色未由蓝色完全变成粉红色者为阴性,为DAN组,反之定义为非自主神经病变(NDAN)组^[1]。

1.2 方法

1.2.1 一般资料的收集 记录入组患者的性别、年龄、血压、体质指数(BMI)。于前臂静脉采血,分别测定患者空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h-PG)、空腹C肽(FC-P)及常规生化检查指标。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法;FC-P采用RIA法(试剂盒购自中国原子能科学研究院)。

1.2.2 足部神经出汗功能的检测 采用德国GmbH公司生产的欧米诺诊断膏贴。嘱受试者卧床休息15 min,同时保持室温在20~25℃,除去鞋袜5 min后,由经过培训的专职护士将欧米诺诊断膏贴贴于双侧大脚趾下球状部位的皮肤上,如该处皮肤较硬,则贴在小脚趾下球状部位的皮肤上,并开始记录由蓝色变粉红色所需的时间。结果判断:10 min内膏贴完全变为粉红色者为正常,表明当前的皮肤状况与保护功能正常;10 min内颜色未发生成分发生变色为阳性,表明患者可能有糖尿病自主神经病变的早期症状,膏贴完全变色所需时间越长,表示病变程度越严重^[2]。

1.3 统计学方法 采用SPSS 13.0软件处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用例表示,组间比较采用 χ^2 检验,FC-P与DAN的关系采用Pearson相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DAN组与NDAN组一般临床资料比较 2组性别、年龄、BMI、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、FBG、2 h-PG差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),DAN组FC-P水平低于NDAN组($P < 0.05$),见表1。

2.2 欧米诺膏贴变色时间与各观察指标相关性分析 欧米诺诊断膏贴完全变色时间与FC-P呈负相关($r = -0.204, P < 0.05$),与年龄、DBP、SBP、BMI、FBG、2 h-PG无相关性(r 分别为0.148、0.069、0.174、

0.152、0.028、-0.086,均 $P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 糖尿病自主神经病变发病机制及早干预的意义 DAN是糖尿病长期微血管病变和代谢异常引起的全身神经病变的一部分,起病较隐匿,往往不能引起患者的重视,但其危害较大。糖尿病足部自主神经病变是糖尿病足发生的危险因素之一,目前糖尿病足检测工具的局限性是只能在感觉神经和运动神经病变已经发生时才能确诊,此时已是神经病变的晚期,现有的治疗方法已经难以恢复。欧米诺诊断膏贴方法简单快捷,可以早在糖尿病足亚临床期发现自主神经病变,这也使早期干预控制血糖恢复正常成为可能。同时患者可在糖尿病足部自主神经病变早期及时进行积极预防和治疗,避免糖尿病足部并发症的发生。

3.2 C肽的生物学作用 C肽是胰岛素原被裂解成胰岛素时产生的多肽,以往认为C肽仅作为胰岛β细胞分泌胰岛素功能的指标应用于临床,而无其他生物学活性。近年来随着基础与临床研究的不断深入,发现C肽是一种具有多种生物学活性的多肽类激素,可以与特异性受体结合,并激活 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ 酶和一氧化氮合酶,维持无髓神经纤维的生长、再生,维持相应的结构和功能,减轻神经元凋亡,使神经元的功能和结构恢复,改善高血糖所致的神经毒性结构损伤,减慢神经损伤进程,预防和逆转T2DM患者的神经病变。张东铭等^[3]研究发现随着C肽水平的下降,T2DM神经病变的分期逐渐加重,推测C肽对神经具有保护性作用,且其具有剂量依赖性。赵菲等^[4]对211例T2DM患者分为T2DM并周围神经病变组与单纯T2DM组,发现前者的C肽水平显著低于后者,C肽水平与T2DM发生神经病变密切相关。Ekberg等^[5]对139例糖尿病患者进行外源性C肽的治疗,6个月与安慰剂组比较,C肽组患者的神经功能得到明显改善。T2DM进展的特点是从以胰岛素抵抗为主伴胰岛素分泌不足,逐渐发展到以胰岛素分泌不足为主伴胰岛素抵抗,因此C肽水平随着病程的延长逐渐降低。本研究显示欧米诺膏贴

Tab. 1 Comparison of clinical data between two groups

表1 2组一般资料及临床资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	FBG(mmol/L)	2 h-PG(mmol/L)	FC-P(mmol/L)
NDAN组	57	31/26	61.91±8.60	24.01±1.28	133.00±23.00	80.14±12.89	10.29±3.45	19.00±18.30	1.43±1.00
DAN组	67	42/25	64.58±9.30	24.35±1.96	141.00±23.00	81.82±11.56	10.53±4.83	16.74±6.45	1.07±0.75
t 或 χ^2		0.876	1.650	1.177	1.956	0.760	0.317	0.954	2.300*

* $P < 0.05, 1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$

完全变色时间与 C 肽呈负相关,推测 C 肽可能是 T2DM 患者发生自主神经病变的保护因素,T2DM 治疗中应适当早期应用胰岛素治疗,保护胰岛 β 细胞功能,以维持血液循环中有足够数量的 C 肽水平,延缓糖尿病神经并发症的发生。但一项为期 14 年的随访研究发现高水平的 C 肽能够增加糖尿病患者病死率,成为糖尿病致死的危险因素^[9],可能与这些患者伴发肥胖、高水平的低密度脂蛋白及三酰甘油有关。

综上,T2DM 患者足部自主神经功能与 C 肽密切相关,保护血液中 C 肽水平,有可能延缓 T2DM 自主神经病变的进展。外源性 C 肽与胰岛素联合应用可能是防治 T2DM 自主神经病变的一种新的治疗策略。

参考文献

- [1] Otin-Baeckowska E, Kozłowska Z, Safiik J, et al. Neuropathy and type 1 diabetes mellitus[J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2008, 14(2):109-116.
- [2] 谢新荣, 赵弋天, 马春苏, 等. 糖尿病足部汗腺分泌功能与周围神经病变及周围血管病变的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(22): 4859-4861.
- [3] Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, et al. Use of the new indicator test (Neuropad®) for the assessment of the staged severity of neuropathy in type 2 diabetic patients[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, 115(1): 58-61.
- [4] Papanas N, Boulton AJ, Malik RA, et al. A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy[J]. *Diabet Med*, 2013, 30(5):525-534. doi: 10.1111/dmm.12000.
- [5] Tentolouris N, Voulgari C, Liatis S, et al. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(5):1112-1114. doi: 10.2337/dc09-2027.
- [6] 张东铭, 王崇贤, 张苏河. 2 型糖尿病周围神经病变与 C 肽水平的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(3):12-14.
- [7] 赵菲菲, 安超, 王强, 等. 2 型糖尿病周围神经病变与 C 肽水平的相关性研究[J]. *中国医药科学*, 2013, 3(4):20-22.
- [8] Ekberg K, Brismar T, Johansson B, et al. C-peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(1):71-76.
- [9] Bo S, Gentile L, Castiglione A, et al. C-peptide and the risk for incident complications and mortality in type 2 diabetic patients: a retrospective cohort study after a 14-year follow-up[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(2):173-180. doi: 10.1530/EJE-12-0085.

(2013-10-31 收稿 2014-02-24 修回)

(本文编辑 李鹏)

• 糖尿病与大血管病变 •

2 型糖尿病患者足部自主神经功能
与下肢动脉血管病变相关性的研究

谢新荣 马泰芬 欧玉明 钟有安

【摘要】目的 研究 T2DM 患者足部自主神经功能与下肢动脉血管病变的关系。 **方法** 分别采用欧米诺汗印法和动脉血管彩色多普勒超声对 142 例 T2DM 患者进行足部自主神经功能及下肢动脉血管检测, 计算欧米诺汗印法左、右足开始及完全变色的时间。 **结果** PAD 组左右足欧米诺汗开始变色时间分别为 $(3.76 \pm 2.08) \text{ min}$, $(3.70 \pm 2.17) \text{ min}$, 左右足欧米诺汗完全变色时间分别为 $(22.85 \pm 10.71) \text{ min}$, $(20.96 \pm 9.20) \text{ min}$, 高于 NPAD 组 ($P < 0.05$)。 **结论** 糖尿病下肢动脉血管病变患者足部自主神经功能差。

【关键词】 糖尿病; 糖尿病周围血管病变; 欧米诺汗印; 自主神经功能

doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2013.03.016

Relation between the diabetic autonomic neuropathy in foot and the diabetic artery disease of low limbs in T2DM patients XIE Xin-rong, MA Tai-fen, OU Yu-ming, et al. Department of Endocrinology and Metabolism, Minzu Hospital of Guangxi Zhuangzu Autonomous Region, Nanning 530001, China
Corresponding author: ZHONG You-an, E-mail: 274527388@qq.com

【Abstract】Objective To study the relation between the diabetic autonomic neuropathy (DAN) in foot and the diabetic vascular disease (DVD) of low limbs in T2DM patients. **Methods** One hundred and forty-eight T2DM cases were divided into two groups: peripheral arterial disease (PAD) and non-PAD (NPAD) and detected and evaluated by Neuropad for the feet autonomic nervous function and the intravascular ultrasound for the lower limb arterial functions. The time for the beginning and complete colour change of the left and right foot were calculated for analysis. **Results** In the PAD group, the time for the beginning colour change of Neuropad in the left and the right foot was $(3.76 \pm 2.08) \text{ min}$ and $(3.70 \pm 2.17) \text{ min}$ respectively, while the time for complete colour change of Neuropad in the left and the right foot was $(22.85 \pm 10.71) \text{ min}$ and $(20.96 \pm 9.20) \text{ min}$ respectively, higher than those in the NPAD group ($P < 0.05$). **Conclusion** The feet autonomic nervous function of T2DM patients with DVD was poor.

【Key words】 Diabetes mellitus; Diabetic vascular disease; Neuropad; Diabetic autonomic neuropathy

糖尿病足 (DF) 是糖尿病患者致残、致畸的严重慢性并发症之一, 糖尿病神经病变及下肢血液供应不足是 DF 发病的基本发病因素。糖尿病患者足部自主神经病变 (DAN) 和下肢血管血液供应关系非常密切, DF 形成及预后与感觉、运动神经病变和血管病变有关, 后两者间关系国内外有较多报道^[1-3]。

本研究通过对 142 例 T2DM 患者 DAN 功能与下肢动脉血管病变的观察, 旨在研究两者的相关性。

对象与方法

一、研究对象

选取 2010 年 1 月至 2012 年 6 月于我院住院的 T2DM 患者 142 例, 其中男 82 例, 女 60 例, 年龄 45~68 岁, 均符合 1999 年 WHO 诊断标准。根据下肢动脉血管彩色超声多普勒检查结果分为两组: 血管病变 (PAD) 组 78 例, 占 54.93%, 平均病程 $(7.23 \pm 4.12) \text{ 年}$; 无血管病变 (NPAD) 组 64 例, 占

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅立项课题 (2008028)
作者单位: 530001 南宁, 广西壮族自治区民族医院内分泌代谢科
通讯作者: 钟有安, E-mail: 274527388@qq.com

45.07%，平均病程为 (5.29 ± 3.41) 年。两组间年龄、BMI、SBP、DBP、FBG、2 hBG 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，但 PAD 组病程较 NPAD 组长 ($P < 0.05$)。排除糖尿病急性并发症、糖尿病严重慢性并发症、休克、腰椎疾病、酗酒、甲状腺疾病、有精神或心理疾病、服用影响自主神经功能药物及其他引起周围神经病变的疾病。测量研究对象身高、体重、血压，进行 10 g 尼龙丝试验。常规检查 FBG、2 hBG、HbA_{1c}、C-RP、24 h 尿微量白蛋白 (MAU) 等。

二、研究方法

1. DAN 检查：采用德国 GmbH 公司生产的欧米诺诊断膏贴^[5]，检测时室温维持在 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 。测试前，嘱受试者静息 15 min，除去鞋袜 5 min 后，将欧米诺诊断膏贴贴于双侧跖骨头 I、II 部位，并记录由蓝色变粉红色所需时间及完全变成粉红色的时间，正常人 10 min 内完全由蓝色变为粉红色，10 min 内颜色未变色或部分变色为阳性，考虑为 DAN^[6]。

2. 下肢动脉血管病变检查方法与诊断：使用

SONOS4500 型彩色多普勒超声 (美国 Agilent 公司) 诊断仪，探测患者双侧股动脉、腘动脉、胫动脉、足背动脉，测血管内径、血流峰值、内膜厚度、血流频谱等。如发现下列指标中两项以上异常诊断为下肢血管病变^[7]：(1) 动脉内-中膜厚度 (IMT) 值 $> 0.35 \text{ mm}$ 为动脉内中膜增厚；(2) 出现局部或弥漫性等回声光斑；(3) 出现局部或弥漫性强回声光斑；(4) 血管管腔狭窄。

三、统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验，率的比较采用 χ^2 检验。

结果

一、两组一般资料的比较

两组 FBG 及 2 hBG 比较差异无统计学意义，但 PAD 组 HbA_{1c}、C-RP、MAU 水平均高于 NPAD 组 ($P < 0.05$)。(表 1)

表 1 两组一般资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical data between two groups ($\bar{x} \pm s$)						
组别 Group	例数 n	年龄 (岁) Age(y)	病程 (年) Course(y)	DBP(mmHg)	SBP(mmHg)	BMI(kg/m ²)
PAD	78	59.62±6.20	7.23±4.12	78.37±10.13	139.78±20.16	24.12±8.37
NPAD	64	58.12±9.21	5.29±3.41	76.48±11.39	137.19±22.10	23.13±9.95
P		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05
组别 Group	FBG(mmol/L)	2 hBG(mmol/L)	HbA _{1c} (%)	C-RP(mg/L)	MAU(mg/d)	
PAD	9.92±3.45	16.92±3.81	9.42±3.14	3.41±1.78	40.32±20.37	
NPAD	10.15±4.03	15.78±5.97	8.03±2.83	2.13±1.32	34.33±15.12	
P	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.05	

二、糖尿病下肢血管病变与 DAN 的关系

PAD 组欧米诺膏贴开始变色时间长于 NPAD 组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；PAD 组欧米诺膏贴完全变色时间长于 NPAD 组，差异有统计学意义

($P < 0.01$) (表 2)。两组欧米诺检查阳性者分别为 59 例和 37 例，阳性率为 75.64% 和 57.81%，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 2 两组欧米诺开始变色、完全变色时间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	例数 n	欧米诺开始变色时间 (分) Time for beginning colour change of Neutopad (min)		欧米诺完全变色时间 (分) Time for complete colour change of Neutopad (min)	
		左足 Left foot	右足 Right foot	左足 Left foot	右足 Right foot
PAD	78	3.76±2.08	3.70±2.17	22.83±10.71	20.96±9.20
NPAD	64	2.49±1.06	2.03±1.54	16.11±8.85	15.20±8.57
P		<0.05	<0.05	<0.01	<0.01

讨论

糖尿病下肢血管病变主要检查的方法有血管彩色多普勒超声检查、踝肱指数 (ABI)、血管造影等。

ABI 对早期下肢血管病变敏感性低，对血管狭窄特异性高，ABI 指数阳性时，血管狭窄有可能已经很严重。血管造影虽是诊断血管病变的“金标准”，但其具有创伤性、费用昂贵等缺点，而彩色多普勒超声灵

敏度高、简便易行、重复性好。糖尿病自主神经病变临床表现复杂,在 DAN 主要表现为足部出汗减少甚至无汗,早期不易被发现。欧米诺是一种新型诊断膏贴,主要检测支配汗腺的自主神经功能,研究^[3]发现,欧米诺膏贴是检查糖尿病足部自主神经功能障碍敏感的、客观的手段。

糖尿病下肢血管病变病理改变主要是动脉粥样硬化(AS),早期为内皮功能障碍和血管内膜的增厚^[6],逐渐出现 AS 斑块形成。本研究两组在 FBG、2 hBG、血压、BMI 差异无统计学意义。PAD 组 HbA_{1c} 增高,考虑为长期血糖控制不良、脂代谢异常、血管内脂质沉积所致。C-RP 与 AS 发生发展密切相关,PAD 组 C-RP 增高也证实了 C-RP 与 AS 的关系。UAIB 能早期反映肾小球功能损害,是 DN 诊断的早期指标之一,PAD 组 UAIB 增高,提示糖尿病下肢血管病变容易合并 DN,考虑下肢 AS 与肾小球动脉硬化致肾小球小动脉狭窄有关^[7]。

通过观察发现,PAD 组足部欧米诺开始变色时间长于 NPAD 组。PAD 组欧米诺膏贴完全变色时间长于 NPAD 组,考虑欧米诺变色时间越长,自主神经病变程度越严重。但 PAD 组左、右足欧米诺开始变色时间及完全变色时间差异无统计学意义,考虑由于双足自主神经呈对称性分布,糖尿病神经损害常呈对称性,所以双足欧米诺颜色改变无差异。观察发现,PAD 组欧米诺阳性 59 例,阳性率 75.64%,NPAD 组欧米诺阳性 37 例,阳性率 57.81%,提示 PAD 组足部自主神经出汗功能比 NPAD 组差,经过欧米诺汗印法检查显示糖尿病下肢血管病变合并自主神经病变发生概率增高。欧米诺膏贴主要含二价钴盐,其遇水后由蓝色变成粉红色,正常人在足部第一、二跖骨处 10 min 以内分泌的汗液可与欧米诺的钴盐全部反应,颜色由蓝色全部变成粉色,颜色改变大于 10 min 则提示汗液分泌不足,根据改变可反映糖尿病患者足部与汗液分泌功能有关的自主神经病变。但需考虑下肢循环不足,如休克、下肢血管闭塞使整个下肢皮温降低,足部出汗减少导致欧米诺膏贴假阳性的可能,因此本研究排除糖尿病合并休克、下肢血管闭塞等情况,避免了由于下肢严重缺血而无自主神经病变导致欧米诺假阳性的可能。下肢严重缺血患者由于检查部位无血液供应,汗液分泌停止,欧米诺膏贴颜色改变可能完

全不变色,是否以此鉴别欧米诺假阳性,尚需进一步研究证实。PAD 组自主神经病变发生率高的可能由于下肢 AS、微血管病变,引起自主神经营养失调和脂肪、糖、蛋白质的代谢异常。高血糖和血糖波动,引起自主神经损害,使神经传导速度变慢,调节功能失常。当皮肤交感神经受累时,即可发生汗液排泄异常,使微动脉丧失对外界环境变化的敏捷反应从而出现糖尿病排汗和体温调节的异常^[8]。自主神经的节后传出纤维直径 $< 1 \mu\text{m}$,是典型的小纤维,其病变可以导致支配区域皮肤干燥、皲裂、营养不良、皮肤缺血、水肿,以致溃瘍发生。早期检查发现下肢血管病变及欧米诺膏贴颜色变化,对早期自主神经病变的治疗至关重要,延缓进一步发展至大神经纤维的损害。由于观察时间短,病例较少,未能观察到血糖控制理想后能否使已合并血管病变的受损足部出汗功能恢复。

综上所述,糖尿病合并下肢血管病变时,更易出现微血管及周围神经的损害,导致足部汗腺分泌功能受损,建议糖尿病患者早期检查是否合并血管病变及足部出汗功能,并及时 HbA_{1c} 达标,以延缓糖尿病血管及神经并发症,防止足部溃瘍的形成。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南. 北京: 北京大学医学出版社, 2010.
- [2] Papanas N, Giaseakis G, Papatodorou K, et al. Use of the new indicator test (Neuropad) for the assessment of the staged severity of neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, 115: 58-61.
- [3] Ziafz D, Papanas N, Rodas M, et al. Neuropad: evaluation of three cut-off points of sudomotor dysfunction for early detection of polyneuropathy in recently diagnosed diabetes. *Diabet Med*, 2011, 28: 1412-1415.
- [4] 李保后, 王金祥, 陈晓艺, 等. 初诊 2 型糖尿病患者下肢血管受累的超声观察. *中华全科医学*, 2012, 10: 296-297.
- [5] 康斌, 杨志红, 王静, 等. 汉英 2 型糖尿病患者中新型足趾欧米诺与震动觉阈值相关性研究. *中国糖尿病杂志*, 2010, 18: 512-514.
- [6] Vionnati E, Ricciardi MC, Puccinelli F, et al. Common carotid artery intima-media thickness determinants in a population study. *J ultrasound Med*, 2007, 26: 427-432.
- [7] 周红, 吴文成, 康红, 等. 2 型糖尿病周围血管病变与肾动脉粥样硬化性狭窄的相关性. *中华高血压杂志*, 2007, 15: 72-73.
- [8] 宁光, 王卫庆, 王佑民, 等. 内分泌高级教程. 北京: 人民军医出版社, 2010.

(收稿日期: 2012-07-23)

(本文编辑: 高卉)

• 新方法介绍 •

欧米诺诊断膏贴在糖耐量减低及初诊 2 型糖尿病
自主神经病变早期诊断中的应用价值

李静 谭萍 罗巧云 胡庆祥 刘志红

神经病变的发生率在糖尿病的所有并发症中位居首位。有研究发现,在神经科门诊一些所谓的特发性神经病其实与糖耐量减低或糖尿病相关^[1],这表明,相当一部分患者神经症状出现在糖尿病的临床诊断之前。本研究对 32 例合并自主神经病变的糖耐量减低和初诊糖尿病患者进行治疗前后的欧米诺(Neuropad)膏贴检测,以探讨血糖控制达标对糖尿病早期神经病变的治疗效果,并探讨欧米诺在糖尿病对自主神经病变早期诊断及治疗中的应用价值。

一、对象与方法

1. 病例选择:选择我院神经科和内分泌科门诊及住院的合并自主神经病变的糖耐量减低和初诊 2 型糖尿病患者,经治疗 6 个月后血糖控制达标($HbA_{1c} \leq 7\%$)。本研究起始病例 34 例,至观察终点有 2 例血糖控制不达标予以剔除,实际入选病例为 32 例。所有病例符合 1999 年 WHO 公布的 2 型糖尿病的诊断标准,糖尿病自主神经病变的诊断依据欧米诺诊断膏贴的检测结果,阳性提示有自主神经病变。入选者 32 例中,男 15 例,女 17 例,年龄 25~60 岁,平均 47 ± 10 岁,糖耐量减低患者 8 例(病程 5.2 ± 2.4 个月),初诊 2 型糖尿病患者 24 例(病程 3.4 ± 2.1 个月), HbA_{1c} (9.2 ± 2.2)%,合并高血压病 13 例,冠状动脉硬化性心脏病 3 例,糖尿病视网膜病变 6 例,糖尿病肾病 1 例,排除标准:年龄大于 60 岁或小于 18 岁,一般状态差、酗酒、甲状腺功能亢进或减低、有精神或心理疾患、有其他原因所致的大脑或周围神经病变、有过过敏性皮肤病、湿疹者。

2. 治疗方法:采取饮食、运动、药物等综合治疗方法,单纯饮食+运动治疗 4 例,口服降糖药治疗 18 例,胰岛素治疗 9 例,口服降糖药+胰岛素治疗 1 例。患者每日自测空腹及餐后血糖 1~2 次,每两个月复查 HbA_{1c} ,观察期间根据血糖情况调整药物剂量,观察时间为 6 个月。

3. 观察项目及判定标准:于观察的起始及终点分别进行欧米诺诊断膏贴试验,比较治疗前后的变化;于观察起始时进行神经传导速度(NCV)检查,根据 NCV 诊断标准判断有无合并躯体神经疾病,据此分组比较各组治疗前后欧米诺平均变色时间的变化。(1)欧米诺诊断膏贴试验:检测时室温维持在 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 。患者平卧休息 15 min 以上,并在除去袜子 5 min 以后,将欧米诺膏贴贴在双侧大脚趾下球状部位

的皮肤上,如该处皮肤较硬,则贴在小脚趾下球状部位的皮肤上。记录 10 min 时膏贴的颜色变化情况,膏贴完全变为粉红色所需时间。结果判断:10 min 内膏贴完全变为粉红色为正常;10 min 时至少一侧的膏贴保持蓝色或仅部分变为粉红色为异常,诊为有自主神经病变;膏贴完全变色所需时间越长,表示病变程度越严重。(2)NCV 检查:采用日本 NIHON KOHDEN 公司的 MEK-5304K 型机电-诱发电位仪测定 NCV,仪器置于温度为 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 室内,由专人操作,在屏蔽条件下进行。分别测试每个受试者的双侧正中神经、尺神经、腓神经的运动传导速度(MCV)和双侧正中神经、尺神经、胫后神经感觉传导速度(SCV)。测定 MCV 时,刺激与记录均采用针电极,刺激电极分别在神经干的近端与远端刺激,从该神经支配的某块肌肉上记录,即正中神经(肘-腕)、尺神经(肘-腕)、腓神经(腓骨小头-踝)。SCV 刺激与记录采用表面电极,用逆向法取得,即正中神经(腕-食指)、尺神经(腕-小指)、胫后神经(踝-脚趾)。正常值参照汤晓芙标准^[2],异常诊断标准为传导速度低于健康人组 2 倍的标准差。3 条不同肢体不同神经或双下肢两条不同肢体不同神经异常为多发性神经损害,记录为 NCV 阳性。

4. 统计学处理:资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后的比较采用配对 t 检验。统计分析在 SPSS 10.0 软件上进行。

二、结果

入选病例欧米诺平均变色时间治疗前为 20 ± 5 min,治疗后为 16 ± 6 min,差异有统计学意义($P=0.00004$)。合并 NVC 阳性 11 例,阴性 21 例。根据 NCV 阳性与否进行分组,两组欧米诺平均变色时间治疗后均较治疗前缩短,其中 NCV 阴性组差异有统计学意义,而 NCV 阳性组差异无统计学意义(表 1)。

表 1 NCV 阳性、阴性组治疗前后欧米诺变色时间($\bar{x} \pm s$)Tab 1 Neuropad-test colour changes before and after treatment in the NCV positive and negative groups($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	例数 n	欧米诺变色时间 Time of neuropad-colour changed			P
		治疗前 Pre-treat	治疗后 Post-treat		
NCV(+)	11	22 ± 6	20 ± 6		0.06
NCV(-)	21	18 ± 4	14 ± 6		0.0001

作者单位:510662 广州,解放军第四五八医院神经内科

三、讨论

在糖尿病患者,神经系统的任何一部分均可受累。一个患者可以存在一种或多种糖尿病神经病变。神经活检发现,在糖尿病前期和糖尿病早期阶段,主要是小纤维神经受损,即 Aδ 和 C 类纤维,到疾病后期才是大纤维神经受损^[9,4]。因此,自主神经病变可以在糖尿病病程很短的病人中出现,而且往往出现在躯体神经疾病之前。如果一个糖尿病患者仅单纯合并自主神经病变,提示他还处于糖尿病神经病变的早期,如已出现运动、感觉等大纤维神经病变,则往往已到了疾病的晚期。我们的研究发现,在合并自主神经病变的糖耐量减低及初诊糖尿病的患者中,一部分病人(32 例中有 11 例)同时合并有躯体神经病变(NCV 阳性)。这说明,即使在初诊糖尿病患者或糖耐量异常患者,部分神经病变已到了晚期阶段。出现这种结果,可能是部分病人就诊前未察觉的糖代谢异常已存在很长一段时间。

糖尿病神经病变的发病机制尚未完全明了,目前普遍认为多因素如代谢、血管、神经营养、自身免疫等共同作用的结果,其中最主要的是代谢因素,即慢性高血糖的毒性损害作用,这已经得到糖尿病控制与并发症试验(DCCT)的强烈证实^[5]。持续的高血糖使神经纤维发生包括轴索变性、髓鞘脱失、神经纤维丧失、神经纤维修复紊乱等改变,从而导致神经功能缺失。糖尿病神经病变是一个进行性进展过程,目前普遍认为严格的血糖控制可延缓或阻止其进展,但很难使已损伤的神经功能恢复。然而我们随访观察糖尿病自主神经病变患者血糖控制前后欧米诺完全变色时间的变化,发现在糖耐量异常及初诊糖尿病患者,经过 6 个月的严格血糖控制,欧米诺平均变色时间较治疗前明显缩短。进一步的分组研究发现,在 NCV 阳性组患者,即自主神经病变合并有躯体神经病变患者,欧米诺平均变色时间治疗后虽较治疗前缩短,但差异不具统计学意义,而在无躯体神经合并症的患者,差异具有统计学意义。这表明,在糖尿病神经病变的早期,严格的血糖控制可以使神经功能有一定的改善,而到了晚期,则改变不大。最近也有新的基于皮肤活检测量表皮内神经纤维密度的研究^[6],发现在合并神经病变的糖耐量减低患者,通过为期一年的血糖控制,其表皮神经纤维密度增加,表明在疾病早期,积极的血糖控制可以使神经功能得到恢复,与我们的研究结论一致。另外我们的结果表明,血糖控制 6 个月,神经功能即已开始恢复。通过更严格的血糖控制,神经功能恢复的时间是否可以更短?这需要进一步的研究。

目前临床上应用的神经功能评估方法很多,本研究采用的欧米诺是一种新型诊断膏贴,主要检测支配汗腺的自主神经功能。我们先前的研究及其他一些研究表明欧米诺膏贴客观、准确,其完全变色时间的长短与自主神经病变的严重程度相关^[7]。在本研究中同样可以看到,欧米诺诊断膏贴能灵敏、动态的反映自主神经功能变化。由于其应用简单、快捷、灵敏、方便,因而是检测糖尿病早期自主神经病变的理想方法。但其也有一定的局限性,少数仅有运动感觉神经病变而无自主神经病变的患者,如仅应用欧米诺进行糖尿病周围神经病变筛查,则可能会出现漏诊。因此,在有条件的情况下,联合应用多种方法进行神经功能评估是必要的。

综上所述,理想的血糖控制可使糖尿病早期自主神经病变有所恢复,欧米诺具定性、定量特点,用于检测糖尿病自主神经病变具有实际应用价值。

【关键词】 欧米诺诊断膏贴;糖尿病;自主神经系统疾病

参考文献

- 1 Singleton JR, Smith AG, Rosenberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve*. 2001; 1109-1112.
- 2 汤晓芙主编. 临床肌电图学. 北京:北京医科大学和中国协和医科大学联合出版社, 1995. 52-60.
- 3 Smith AG, Ramachandran P, Trapp S, et al. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology*. 2001; 57:1701-1704.
- 4 Sumner CJ, Sesh S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003; 60:108-111.
- 5 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995; 122:561-568.
- 6 Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006; 29:1294-1299.
- 7 Papanas N, Papathanasou K, Christakidis D, et al. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neurogard) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005; 113:195-198.

(收稿日期:2006-10-17)

2型糖尿病周围神经病变与糖化血红蛋白及C肽的相关性研究^{*}

韦 华, 王民登, 李凤玲, 蒙连新, 吴标良, 刘虹兵, 李天资

(右江民族医学院附属医院, 广西百色 533000)

【摘要】目的 探讨糖化血红蛋白(HbA_{1c})、C肽(C-P)、空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPBG)在糖尿病周围神经病变(DPN)发生和发展中的临床意义。**方法** 对2008年7月至2010年7月200例2型糖尿病患者及100名健康者进行HbA_{1c}、FBG、2hPBG、C肽等水平检测,并采用医学谱系和神经肌电图检查,进行DPN的诊断、分类。研究对象分为正常对照组、糖尿病周围神经病变(DPN)组和非糖尿病周围神经病变(NDPN)组;DPN组进一步分为运动纤维异常、感觉纤维异常、运动+感觉纤维异常3个亚组。**结果** ①DPN组和NDPN组与正常对照组比较,HbA_{1c}、空腹C肽(FC-P)、餐后2hC肽(2hC-P)、FBG、2hPBG检测均有统计学差异($P<0.01$);DPN组和NDPN组比较,HbA_{1c}、2hPBG明显升高,FC-P下降且有统计学意义($P<0.01$)。②DPN组内不同纤维异常者和NDPN组比较,同时合并运动+感觉纤维异常者HbA_{1c}明显升高而FC-P、2hC-P明显下降,且有统计学意义($P<0.01$)。③HbA_{1c}控制组DPN发生率较HbA_{1c}未控制组少,比较有统计学意义($P<0.01$)。**结论** HbA_{1c}、FC-P与DPN发生、发展相关,HbA_{1c}可能是早期发现DPN的理想监测指标。

【关键词】 糖尿病;神经病变;C肽;糖化血红蛋白

文章编号:1003-1383(2010)05-0528-02

中图分类号:R 481.5⁺5

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1003-1383.2010.05.004

Investigation of the relationship between HbA_{1c}, C-peptide and diabetic peripheral neuropathy in type 2

WEI Hua, WANG Mindeng, LI Fengling, MENG Lianxin, WU Biaoqiang, LIU Hongbing, LI Tianzi

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise, Guangxi, 533000, China)

【Abstract】Objective To study the relationship between glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), C-peptide, fasting blood glucose (FBG), 2 hour postprandial blood glucose (2hPBG) and diabetic peripheral neuropathy (DPN) in type 2. **Methods** 100 normal persons and 200 diabetes patients were chosen during Jul 2007 to Jul 2010. Their HbA_{1c}, C-peptide, FBG, 2hPBG were tested. The Neuropad early detection plaster for diabetic foot neuropathy and the electron-neuromyography were used for diagnosis of the DPN. The patients were divided into three groups (normal group, non-DPN and DPN groups) according to peripheral neuropathy. DPN group was divided into three subgroups: sensory nerve abnormality group, sensory-motor abnormality group, sensory and motor abnormality group. **Results** ① HbA_{1c}, 2hPBG in DPN group were significantly increased than those in NDPN group, but FC-P were significantly decreased ($P<0.01$). ② HbA_{1c} in sensory and motor abnormality group were significantly increased than those in sensory nerve abnormality group, sensory-motor abnormality group, but FC-P, 2hC-P were significantly decreased ($P<0.01$). ③ DPN cases significantly decreased after HbA_{1c} intervention. **Conclusion** HbA_{1c}, FC-P were correlated with the occurrence and development of diabetic peripheral neuropathy. HbA_{1c} can be an ideal detective stander for the diabetic peripheral neuropathy.

【Key words】 diabetic; peripheral neuropathy; C-peptide; glycosylated hemoglobin

糖尿病周围神经病变(Diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病常见并发症之一,具有起病缓慢、隐匿性强、症状逐渐加重、不易逆转的特点。在2型糖尿病患者中发生率较高,据统计其发病率高达60%~90%,其发生的机制尚不十分清楚。为探讨糖化血红蛋白(HbA_{1c})、C肽(C-P)在糖尿病周围神经病变(DPN)发生和发展中的临床意义,本文对2008年7月至2010年7月200例2型糖尿病患者及100名健康体检者糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPBG)、空腹C肽(FC-P)等水平进行检测,并采用神经肌电图检查,进行DPN的诊断、分类。现报告如下。

资料与方法

1.一般资料 选择我院2008年7月至2010年7月住院的200例2型糖尿病患者及100名健康体检者作为受试者;2型糖尿病患者男112例,女88例;年龄20~80(65.8±10.6)岁;病程(5.2±2.7)年。患者均符合2003年美国糖尿病协

^{*}基金项目:2008年百色市科技计划资助项目(编号:百科计字[2008]11号)

作者简介:韦 华(1972-),女,广西百色市人,副主任医师,医学硕士。

会(ADA)糖尿病诊断标准^[10]。参照陆再英等^[11]《内科学》提出的 DPN 诊断标准,分为 DPN 组和 NDPN 组两组,其中 DPN 组 86 例,NDPN 组 114 例。86 例 DPN 患者根据损伤的神经不同分为单纯运动纤维异常组(28 例)、单纯感觉纤维异常组(22 例)和运动+感觉纤维异常组(36 例)三个亚组。

2. 检测方法 ①肌电生理检查:Keypoint 肌电/诱发电位仪检测腓总神经运动、腓深神经、胫浅神经以及胫神经运动神经传导速度;腓浅神经以及腓深神经的感觉神经传导速度;以及胫神经的 H 反射。②生化指标检测:取受检者晨起空腹静脉血,采用日立 7020 全自动分析仪、葡萄糖氧化酶终点法检测 FBG、2 hPG,化学发光法检测 FC-P、餐后 2 hC-P(2 hC-P)、离子层析法检测 HbA_{1c}。

3. 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件包进行统计学处理。所有计量数据采用(±s)表示,组间比较采用 t 检验;率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 各组 HbA_{1c}、FC-P 等生化指标比较 DPN 组和 NDPN 组与正常对照组比较, HbA_{1c}、FC-P、2 hC-P、FBG、2 hPG 各指标均有统计学意义($P < 0.01$);DPN 组和 NDPN 组比较, HbA_{1c}、2 hPG 明显升高($P < 0.01$), FC-P 明显下降($P < 0.01$)。见表 1。

组别	n	HbA _{1c} (%)	FC-P (mg/L)	2 hC-P (mg/L)	FBG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)
正常对照组	100	4.58±0.10	2.72±0.17	2.94±0.14	5.12±0.10	1.50±0.02
NDPN 组	114	7.99±0.81*	2.94±0.10*	5.75±0.17*	6.81±0.79*	14.40±2.04*
DPN 组	86	5.70±1.25**	1.14±0.14**	2.74±0.08*	5.71±0.34*	10.54±1.14**

注:NDPN 组与正常对照组比较,* $P < 0.05$;DPN 组与正常对照组比较,** $P < 0.01$;DPN 组与 NDPN 组比较,* $P < 0.05$ 。

2. DPN 组内不同纤维异常者生化指标比较 DPN 组内不同纤维异常者和 NDPN 组比较,同时合并运动+感觉纤维异常者 HbA_{1c} 明显升高而 FC-P、2 hC-P 明显下降,且均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

组别	n	HbA _{1c} (%)	FC-P (mg/L)	2 hC-P (mg/L)
NDPN 组	114	7.98±0.81	2.94±0.10	5.75±0.17
运动纤维异常	28	7.52±1.05*	2.07±0.13**	2.58±0.14**
感觉纤维异常	22	7.08±0.74**	2.00±0.22**	2.02±0.17**
运动+感觉纤维异常	36	6.42±1.00**	1.17±0.16**	2.90±0.10**

注:DPN 组内不同纤维异常者与 NDPN 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

3. 不同 HbA_{1c} 控制程度与 DPN 病变关系 HbA_{1c} 控制组 DPN 发生率较 HbA_{1c} 未控制组低,两组比较有显著性差异($\chi^2=14.171$, $P < 0.01$)。见表 3。

HbA _{1c}	例数	DPN	NDPN
控制组	38	6(15.8)*	32(84.2)*
未控制组	182	80(43.4)	82(45.6)

注:两组比较,* $P < 0.01$ 。

讨论

糖尿病周围神经病变(DPN)是目前治疗效果不理想、糖尿病常见的慢性并发症之一,其临床表现多样、发病机制复杂,且一旦出现症状治疗效果不佳,其早期诊断对病情的控制及进一步治疗具有重要意义。本研究发现,DPN 与 NDPN 患者比较 HbA_{1c} 明显升高, HbA_{1c} 未控制组 DPN 发生率高,且同时合并运动+感觉纤维异常者比例高。以上结果表明,糖化血红蛋白是长期作用下血红蛋白非酶促反应的产物,随着其百分数值的增加,DPN 的风险也增加。原因可能为,糖化血红蛋白数值高提示近 2~3 个月的血糖控制不理想。而高糖环境下可出现以下情况:①微血管内皮细胞肿胀、增生,以致管壁增厚、管腔狭窄,血管阻力增加,造成神经灌注和神经内缺氧,进而发生神经变性、坏死,出现不可逆的神经纤维结构的损害。②多元醇代谢途径活性增强,山梨醇的合成增加,使肌醇减少,进一步导致神经髓鞘肿胀和轴索断裂。此外本结果显示,DPN 患者 FC-P 明显下降,与一些研究报道相似^[12]。近有 Kamiya 等^[13]发现 C-P 具有神经保护和抗凋亡作用,且能促进神经纤维再生,从而起到延缓和减少神经病变的作用。Sima 等^[14]亦认为,C-P 改善神经功能作用的可能机制为激活 Na⁺-K⁺-ATP 酶和一氧化氮合酶,改善神经细胞活性,红细胞变形性,改善血供及营养,降低 DM 患者的高血糖,发西胰岛素样作用,促进神经细胞摄取营养物质,减少山梨醇生成,促进神经纤维再生,减轻神经细胞凋亡等,使神经细胞的功能和结构恢复。

综上所述,HbA_{1c}、FC-P 与 DPN 发生、发展相关,HbA_{1c} 可能是早期发现 DPN 的理想监测指标。但是 HbA_{1c} 是否为 DPN 直接危险因素和临床上补充外源 C-P 是否可作为减少 DPN 发生的一种新途径,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 钱荣立. 美国糖尿病协会 2007 糖尿病诊疗标准[J]. 中国糖尿病杂志,2007,15(2):120-120.
- [2] 陆再英, 何南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:912-916.
- [3] 金兴权, 王丽萍, 张斌, 等. C 肽变化与糖尿病周围神经病变的关系[J]. 山东医学,2009,49(37):16-18.
- [4] Kamiya H, Zhang W, Ekberg K, et al. C-peptide reverses nociceptive neuropathy in type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2009, 55(12):3561-3567.
- [5] Sima AA, Zhang W, Sugimoto K, et al. C-peptide prevents and improves chronic type 1 diabetic polyneuropathy in the BB/Wor rat[J]. Diabetologia, 2001, 44(7):889-897.

(收稿日期:2010-08-13 修回日期:2010-09-03)

(编辑:潘明志 英文审核:钟永祥)

• 临床研究 •

欧米诺汗印法对肿瘤多汗症的疗效观察

林宥任 贾立群 李利亚 邓博 李佩文

【摘要】 目的 观察肿瘤患者用止汗散治疗多汗症的疗效。**方法** 将 45 例合并多汗症的肿瘤患者，随机分为实验组 24 例、对照组 21 例，分别予止汗散与安慰剂敷贴，采用欧米诺汗印法诊断膏贴（Neuropad）敷贴用药前后变色时间，并依据中医常见症状、体征及积分表现观察用药前后证候以及 KPS 的变化。**结果** 实验组用药前后汗印法变色时间分别为 (14.45 ± 3.91) min 及 (19.51 ± 5.30) min；对照组用药前后为 (15.68 ± 7.17) min。实验组用药前后及与对照组比较差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。中医证候：用药前偏汗、盗汗、口干、手足心热、身热、畏寒肢冷等性状明显改善。**结论** 应用欧米诺汗印法诊断膏贴，评价止汗散敷贴治疗多汗症的缓解程度更为客观。

【关键词】 欧米诺；多汗症；中医外治法

Observation on the Clinical Efficacy of Cancer-linked Hyperhidrosis with Neuropad Diagnostic Patches LIN Yu-ren, JIA Li-qun, LI Li-ya, DENG Bo, LI Pei-wen. *Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China*
Corresponding author: LIN Yu-ren, Email: karewinlin@hotmail.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy of applying Sweat Reduction Formula (SRF) externally in the treatment of cancer-linked hyperhidrosis. **Methods** 45 tumor patients, who exhibited excessive perspiration, were selected and recruited randomly into an experimental group (Sweat Reduction Formula group) with 24 patients in it and a control group (Placebo group) with 21 patients in it. The experimental group was treated with SRF and the control group was administered with placebo. Neuropad diagnostic patches were used to observe the period of time that required for any visual changes in color before and after medication. These observations were then matched with the commonly seen signs and symptoms scoring table, to evaluate the changes of symptoms and KPS. **Results** The color changing time of the experimental group was (14.45 ± 3.91) min, and (19.51 ± 5.30) min, before and after medications respectively. And the changing time in the control group was (15.68 ± 7.17) min. After medication, the results were highly significant with $P < 0.05$. There were also different levels of significant improvements in terms of spontaneous perspiration, night sweating, dry mouth, feverish sensation over hand-foot centers and body, aversion to cold etc after the treatment in the experimental group. **Conclusion** It would be more objective to evaluate the clinical efficacy of applying SRF on navel to treat cancer-linked hyperhidrosis with neuropad diagnostic patches.

【Key words】 Neuropad; Hyperhidrosis; Surgery of TCM

出汗是人体正常的生理现象，而汗出异常增多称为全身性、偏侧性或局限性多汗，病因不明。一般认为多汗是由植物神经功能紊乱所致，祖国医学将其分为自汗和盗汗，其病机由阴阳失调、腠理不固，而致汗液外泄。自汗多因气虚不固；盗汗多因阴虚内热，因此多汗以虚证为多。肿瘤患者多由正气不足、脏腑亏虚，以致毒内蕴、痰湿结聚、气滞血瘀而成。经手术、化疗、放疗等治疗后耗伤正气，易致气阴两伤，出现自汗、盗汗甚至自汗并盗汗的多汗症候^[1]。在临床治疗恶性肿瘤的过程中，患者常因大量出汗而致精神紧张、失眠、体虚感等，多汗一般用调节自主神经功能的药物如谷维素、维生素B1 等治疗，但疗效欠佳。止汗散为我校李佩文教授所研制，临床敷贴治疗肿瘤患者自汗、盗汗多年，收到良好疗效，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取自 2008 年 4 月至 2008 年 10 月于我院中医肿瘤科住院并随诊多汗症状的肿瘤患者 45 例，随机分为实验组 24 例与对照组 21 例，实验组中男性 14 例、女性 10 例；平均年龄 58.6（21~65）岁；肿瘤类型属肺癌者 13 例、乳腺癌 7 例、消化系统肿瘤 3 例，其他类型 1 例；中医辨证属气虚不固型 9 例，阴虚内热型 8 例，气阴两虚型 5 例，气血两虚型 2 例，对照组中男性 12 例，女性 9 例；平均年龄 60.7（25~62）岁；肿瘤类型属肺癌者 14 例、乳腺癌 4 例、消化

系统肿瘤 1 例、其他 2 例；辨证属气虚不固型 8 例，阴虚内热型 8 例，气阴两虚型 4 例，气血两虚型 1 例。两组患者从性别、年龄、肿瘤类型、中医证型分布等方面比较无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。

1.2 病例纳入标准：①经病理组织学或细胞学确诊为恶性肿瘤患者；②根据《中医病证诊断疗效标准》分型属气虚、阴虚、气阴两虚、气止两虚者；③年龄为 18~75 岁，性别不限；④身体一般状况评分 KPS ≥ 60 分，预计生存期 ≥ 3 个月者；⑤受试者神志清楚，无主要器官严重功能障碍；⑥理解本研究，并自愿用药。

1.3 病例排除标准：①神志异常、躁动躁狂等有精神病史者；②主要脏器功能严重障碍、重症高血压、梅尼埃综合征、眩晕症等病情危重者；③伴持续性疼痛及各种因疼痛等所致致应激性出汗；④受大环境影响、发热等所致出汗等。

1.4 方法：①止汗散的制作方法：五味子、五倍子、郁金、冰片按照 1:1:1:0.3 的比例研磨成粉，分装于 3.5×2.5 cm 密封型胶袋中，贴于标签，3 g/袋。安慰剂制作方法：将麦粉、冰片按照 1:0.3 比例组成，制作方法与止汗散同。②给药方法：实验组将止汗散 1 袋敷于脐中，外覆一层贴膜防止挥发，24 h 换药 1 次，对照组将安慰剂敷于脐中，方法同上。

1.5 疗效判定：①汗印法：采用欧米诺汗印法诊断膏贴（Neuropad，德国 GmbH 公司）进行检测。令受试者仰卧于病床上，5 min 后将诊断膏贴于前胸膻中部位进行检测，使用标准颜色表，测定开始变色至完全由蓝色变为粉红色的时间。②中医证候评分：根据“十五”国家攻关计划课题中医药疗效评价的共性技术及数据管理规范中常见症状、体征分证表，表中各个症状分为 4 级，分别评为 0、1、2、3 分，根据用药前后患者自身症状的变化由研究人员完成计分。③卡氏功能量表（KPS）的评分方法：无主诉、体征正常者 100 分；

DOI: 10.3760/j.issn.1673-4246.2009.06.007
基金项目：“十一五”国家科技支撑计划“老年中医药证候、学术信息传承研究”项目，李佩文教授临床经验、学术思想研究课题（项目编号：2007BA110001-101）
作者单位：100029 北京，北京中医药大学 2007 级博士研究生（林宥任、邓博）；100029 北京，北京中医药大学（贾立群、李利亚、李佩文）
通信作者：林宥任，E-mail: karewinlin@hotmail.com

万方数据

能正常活动,但有轻度症状,体征者 90 分;能勉强正常活动,但有一些症状,体征者 80 分;生活能自理,但不能维持正常生活或工作者 70 分;有时需要人扶助,多数时间可自理者 60 分;常需别人照料或药物治疗者 50 分;生活不能自理,需持续照料或治疗者 40 分;病情严重,不能自理者 30 分;需住院支持治疗者 20 分;病危者 10 分;死亡 0 分。入组 45 例均 ≥ 60 分。

1.6 统计学处理:数据录入 Excel 软件保存,使用 SPSS15.0 软件分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用方差分析进行组间比较;等级资料采用秩和检验进行分析。

2 结果

2.1 汗印法:①实验组:用药前,后变色所需时间分别为 (14.45 ± 3.91) min, (19.51 ± 5.30) min,经统计 $F=14.176$, $P=0.0011$ 。②对照组:用药前,后变色所需时间分别为 (14.70 ± 4.89) min, (15.68 ± 7.17) min,经统计 $F=0.270$, $P=0.606$ 。③实验组与对照组用药后比较,具有统计学意义 ($F=5.531$, $P=0.024$)。表明用止汗散之后出汗量变化明显。

2.2 中医证候积分:止汗散组用药前后部分中医证候具有一定的差异性(见表 1),个别证候具有较显著的差异性(见表 1);止汗散组与对照组的比较亦有差异性(见表 1),主要体现在自汗、盗汗量的明显变化以及伴随的部分中医证候,说明多汗症患者于止汗散之后主要症状及伴随症状的变化。

2.2 KPS 评分:①实验组:用药前,后分别为 (66.6 ± 6.37) 分、 (70.00 ± 7.22) 分,24 例中上升 11 例,但前后比较无统计学意义。②对照组:用药前,后分别为 (66.6 ± 5.63) 分、 (66.67 ± 6.42) 分,21 例中上升 5 例,用药前后差异无统计学意义。③实验组与对照组用药后比较,差异无统计学意义。

3 讨论

多汗症是目前手术、放疗、化疗治疗肿瘤过程中常见的并发症之一。目前中药治疗是较有效的手段,已受到广泛关注。中医认为,“阳加于阴谓之汗”,故汗是由阳气蒸化津液从毛窍达于体表而成。正常的汗出有调和营卫、滋润皮肤等作用。病理性的汗出则应注意汗出的时间、多少、部位及其主要兼症等。病理性汗出可分为表证汗出和里证汗出。特殊汗出以及局部汗出^[2],肿瘤患者,由于接受放、化疗,免疫功能下降,多汗症应属于“自汗、盗汗”范畴。

止汗散中五味子、五倍子性偏酸,属收敛类药物。据报道,收敛药中不同程度地含有鞣质,尤以五味子及个别品种的五味子含量最高,分别为 84.3%、60%~77%^[3],可使胃酸、消化酶、生殖器官的分泌腺细胞的蛋白质凝固,引起分泌抑

制,使黏膜干燥,达到止汗效果。此外,五味子中的某些非收敛成分对腺体的分泌也有抑制作用。五味子中所含的五味子醇具有广泛中枢抑制作用^[4],可止汗、敛汗。鞣质性偏寒,主行气解郁,除热安神。郝洪波等^[4]提出,穆金中含有鞣质二酮,可明显延长小鼠 SWS II、REM 期的睡眠时间,冰片芳香走窜,主要起刺激透皮作用,帮助其他药物由肌表入里。冰片的大鼠离体皮肤透皮实验表明,BO-SA 的透过速度比单纯混合油和单一 BO 分别大 3.5 及 8.5 倍^[5]。诸药合用,共助发挥收敛敛汗、镇静安神的功效,采用神阙穴贴敷的局部给药方法,简便易行。

欧米诺是近年上市的产品,其根据糖尿病患者足部神经功能异常,利用汗液与膏贴内化学成分结合后发生变色反应的原理,快速诊断糖尿病足^[6]。正常人使用欧米诺在 10 min 内颜色由黄变为粉红色的概率为 98%^[7]。Zick 等^[8]采用欧米诺汗印法^[9]与其他精密、昂贵的汗液异常测试方法进行比较,发现两者具有相关性,国内在这方面的研究较少,国内的文献均报导该试剂在糖尿病足诊断方面的优势。本研究运用欧米诺诊断膏贴的变色原理,利用颜色的变化,评价止汗散敷贴治疗后多汗症的缓解程度,同时配合患者自身评价的积分,较客观的反应出患者的疗效,生活质量的改变程度。体现出中西医结合治疗肿瘤相关性并发症的优势。

参考文献

- [1] 王如佳,郭慧君,王金荣. 中医辨证治疗肿瘤患者多汗症 64 例. 临床肿瘤杂志, 2004, 9 (2): 175-176
- [2] 陈树新,李博. 多汗症的中医治疗. 中医药临床杂志, 2007, 19 (2): 203-204
- [3] 沈晓君. 中药药理学. 北京:人民卫生出版社, 2006: 10; 1006-1008
- [4] 郝洪波,孙兵,郑开俊,等. 穆金二酮对家兔胆碱能神经电活动的调制作用. 中草药, 1994, 25 (8): 423-424
- [5] 崔东英,孙林敬,李博,等. 冰片-水杨酸-薄荷脑-薄荷油透皮吸收研究. 药学学报, 1989, 24 (7): 556-559
- [6] 李静,陈树,罗巧云,等. 欧米诺汗印法在糖尿病足诊断及治疗 2 型糖尿病自主神经病变早期诊断中的应用价值. 中国糖尿病杂志, 2006, 14 (6): 468-469
- [7] 沈洁,曹琦,韩亚娟,等. 汗液功能检测对糖尿病周围神经病变的早期诊断价值. 南方医科大学学报, 2007, 27 (8): 1210-1212
- [8] Zick R, Schilder Th, Deenen U. Periphere diabetische Neuropathie früh erkennen-die schweißtesten am fuß messen. Klinische. 2003, 32: 288-290.

表 1 中医证候积分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	气短	乏力	口干口渴	手足心热	畏寒肢冷	心悸	自汗	盗汗	总分
对照组	24									
治疗前		3.29 $\pm$ 2.00	2.14 $\pm$ 0.99	2.86 $\pm$ 1.98	2.95 $\pm$ 1.86	3.05 $\pm$ 1.94	2.24 $\pm$ 1.85	2.19 $\pm$ 1.71	2.29 $\pm$ 0.63	17.7 $\pm$ 3.61
治疗后 2d		2.95 $\pm$ 2.32	1.67 $\pm$ 1.08	2.24 $\pm$ 1.66	3.05 $\pm$ 1.59	3.62 $\pm$ 1.94	2.05 $\pm$ 1.65	2.29 $\pm$ 1.95	2.14 $\pm$ 0.83	20.29 $\pm$ 6.51
F 值		0.237	2.105	1.147	0.03	0.869	0.118	0.027	0.375	2.385
P 值		0.63	0.155	0.291	0.863	0.357	0.733	0.87	0.544	0.130
实验组	21									
治疗前		3.79 $\pm$ 2.02	1.83 $\pm$ 1.13	3.79 $\pm$ 2.50	3.96 $\pm$ 1.83	3.88 $\pm$ 1.78	2.71 $\pm$ 1.85	3.42 $\pm$ 2.00	2.13 $\pm$ 0.95	22.00 $\pm$ 4.39
治疗后 2d		2.46 $\pm$ 1.77 ^a	0.79 $\pm$ 0.88 ^a	3.17 $\pm$ 2.39	2.04 $\pm$ 1.57 ^a	2.13 $\pm$ 1.65 ^a	1.58 $\pm$ 1.53 ^a	2.67 $\pm$ 1.93	1.08 $\pm$ 1.10 ^a	16.00 $\pm$ 5.72 ^a
F 值		2.851	12.665	0.783	15.143	12.499	5.261	1.753	12.340	16.400
P 值		0.047	0.001	0.381	0.00032	0.00094	0.026	0.192	0.001	0.0002

注:实验组治疗前后比较,^a $P < 0.005$,^b $P < 0.001$;实验组与对照组比较,^c $P < 0.005$,^d $P < 0.001$ 。

(收稿日期: 2009-10-15)

(本文编辑: 高荣慧)

· 临床研究 ·

不同剂量弥可保治疗糖尿病足部自主神经病变疗效观察

余天强 赵巧玲 谢新荣

(广西壮族自治区民族医院内分泌代谢科, 南宁市 530001)

【摘要】目的 观察不同剂量弥可保对糖尿病足部自主神经病变疗效的影响。方法 选取150例2型糖尿病患者有足部自主神经病变的患者,随机分三组,对照组54例患者单纯采用丹红治疗,常规剂量组46例患者在采用丹红治疗的基础上加用常规剂量弥可保(0.5 mg)治疗,大剂量组50例患者在采用丹红治疗的基础上加用大剂量弥可保(1.0 mg)治疗,比较三组患者治疗前后左右足部感觉异常完全缓解时间的变化,评价临床治疗效果。结果 治疗后,大剂量组、常规剂量组患者双足部感觉异常完全缓解时间显著缩短,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者双足部感觉异常完全缓解时间略有缩短,但与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,大剂量组患者双足部感觉异常完全缓解时间显著短于常规剂量组($P < 0.05$),常规剂量组时间短于对照组($P < 0.05$)。结论 在采用丹红治疗的基础上,加用弥可保治疗糖尿病足部自主神经病变疗效确切,大剂量弥可保(1.0 mg/d)治疗效果优于常规剂量(0.5 mg/d),安全性好,有一定的临床推广价值。

【关键词】 弥可保;糖尿病自主神经病变;感觉异常

【中图分类号】 R 587.2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-7768(2016)01-0069-03

DOI:10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2016.01.24

糖尿病足是糖尿病严重的并发症之一,治疗困难,治疗费用昂贵。糖尿病患者足部自主神经病变(DAN)会导致足部汗腺功能异常,排汗减少,皮肤干燥,极易龟裂,严重者形成糖尿病足。糖尿病足部自主神经功能与周围神经病变、下肢血管病变密切相关^[1-2]。笔者在临床实践中发现,采用弥可保治疗DAN能取得一定的疗效,为观察不同剂量弥可保的治疗效果,笔者对150例2型糖尿病足部自主神经病变患者,采用大剂量、常规剂量弥可保联合丹红进行了治疗观察。现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月至2013年8月在广

西民族医院内分泌科住院治疗的2型糖尿病(T2DM)合并DAN患者150例作为研究对象。患者均符合1999年WHO糖尿病诊断标准,DAN按足部神经泌汗功能检测结果诊断^[3]。排除糖尿病急性并发症、下肢血管闭塞和足部溃疡,以及合并甲状腺疾病、精神心理疾病及服用影响自主神经功能药物的患者。将纳入研究的150例患者随机分为对照组(54例)、常规剂量组(46例)、大剂量组(50例)。三组患者的性别、年龄、病程、SBP、DBP、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、餐后2小时血糖(PBG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、C-反应蛋白(CRP)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1、表2。

表1 三组患者性别、年龄、病程、SBP、DBP、HbA1c比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		年龄(岁)	病程(年)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	HbA1c(%)
		男	女					
对照组	54	27	27	65.72 ± 8.65	7.34 ± 2.07	138.50 ± 17.42	77.70 ± 13.07	9.20 ± 2.02
常规剂量组	46	21	25	64.52 ± 8.94	7.55 ± 2.03	141.36 ± 19.00	78.20 ± 14.76	8.73 ± 2.42
大剂量组	50	23	27	62.02 ± 12.27	7.35 ± 2.01	136.00 ± 19.69	80.02 ± 9.95	9.03 ± 1.52
χ^2/F		0.588		1.032	3.449	0.674	1.51	1.716
P		0.745		0.359	0.066	0.569	0.214	0.184

表2 三组患者治疗前FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C、CRP、FBG比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FBG	BPG	TG	TC	LDL-C	HDL-C	CRP
		(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)
对照组	54	9.46 ± 2.31	14.81 ± 3.63	2.00 ± 1.51	4.69 ± 1.15	2.90 ± 0.69	1.13 ± 0.24	8.58 ± 3.62
常规剂量组	46	9.39 ± 2.92	14.52 ± 3.97	1.84 ± 1.91	4.73 ± 1.46	2.74 ± 0.82	1.04 ± 0.30	8.24 ± 2.55
大剂量组	50	9.50 ± 3.69	16.36 ± 4.98	1.57 ± 0.47	5.25 ± 2.01	2.85 ± 0.75	1.09 ± 0.40	7.38 ± 2.77
F		0.006	0.780	3.030	0.151	0.006	0.710	0.689
P		0.994	0.460	0.052	0.860	0.994	0.494	0.504

1.2 方法 三组患者在治疗期间均执行糖尿病饮食并按照常规降糖方案将空腹血糖控制在 $4.5 \sim 7.0 \text{ mmol/L}$ 。餐后2 h血糖控制在 $7 \sim 10.0 \text{ mmol/L}$ 。对照组患者单纯采用丹红(20 mL加入250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/d)治疗^[18];常规剂量组患者在对照组治疗的基础上加用常规剂量弥可保(日本卫材株式会社生产,0.5 mg,静脉注射,1次/d)治疗;大剂量组患者在对照组治疗的基础上加用大剂量弥可保(1.0 mg,静脉注射,1次/d)治疗。疗程14 d。

1.3 观察指标 检测比较三组患者足部出汗功能的变化,评价临床疗效。保持室温在 $20^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$,嘱受试者卧床休息15 min,除去鞋袜5 min后,由经过培训的专职护士将德国 GubH 公司生产的欧米诺诊断膏贴贴于受试者双侧跖骨头 I、II 部位,并开始记录膏贴由蓝色变粉红色所需的时间。10 min 内膏贴完全变为粉红色者为正常,表明受试者当前的皮肤状况与保护功能正常;10 min 内颜色未发生或部分发生变为阳性,表明患者

有糖尿病自主神经病变的早期症状,膏贴完全变色所需时间越长,表示病变程度越严重^[1]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组间比较采用方差分析,治疗前后比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗后,大剂量组、常规剂量组患者双足部欧米诺诊断膏贴完全变色时间显著缩短,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者双足部欧米诺诊断膏贴完全变色时间略缩短,但与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。大剂量组患者双足部欧米诺诊断膏贴完全变色时间短于常规剂量组($P < 0.05$),常规剂量组时间短于对照组($P < 0.05$)。三组患者均未出现药物不良反应。见表3。

表3 三组患者治疗前后欧米诺诊断膏贴完全变色时间比较 (min, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	左足		右足	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
大剂量组	50	20.58 $\pm$ 6.89	10.48 $\pm$ 5.06 ^{***}	20.66 $\pm$ 8.21	12.00 $\pm$ 5.61 ^{***}
常规剂量组	46	21.19 $\pm$ 8.23	13.45 $\pm$ 5.63 ^{**}	21.47 $\pm$ 7.87	15.07 $\pm$ 6.99 ^{**}
对照组	54	20.79 $\pm$ 5.84	19.42 $\pm$ 5.02	21.51 $\pm$ 8.73	20.63 $\pm$ 6.95
F		1.629	6.057	0.660	31.833
P		0.200	0.003	0.519	0.000

注:与治疗前相比,^{*} $P < 0.05$;与对照组相比,^{**} $P < 0.05$;与常规剂量组相比,^{***} $P < 0.05$ 。

3 讨论

DAN 是糖尿病患者长期微血管病变和氧化应激引起的全身神经病变的一部分,常起病隐匿,病情逐渐进展,部分患者可作为糖尿病的首发症状出现,危害较大^[2]。DAN 可能因糖尿病伴神经内微血管病变,副交感神经节前纤维受缺血损害,自主神经功能紊乱,导致患者皮肤内血管对温度变化反射性收缩与舒张调节失常。DAN 患者表现为小动脉对冷刺激特别敏感,引起血管过度收缩;累及足部时,汗腺的分泌功能受到破坏,皮肤变得干燥,容易裂开和发生溃疡,严重者导致截肢。流行病学调查结果显示^[4],目前我国有近1亿糖尿病患者,其中有约15%的患者会发生足部溃疡。早期诊治糖尿病足部病变临床意义重大,但早期确诊困难,绝大部分患者只能在感觉神经和运动神经病变导致皮肤改变,甚至发生溃疡时才能被确诊,但此时已是神经病变的晚期,难以恢复。欧米诺汗印法是一种客观、简单、可靠的糖尿病足部自主神经功能障碍检测方法,可用于糖尿病周围神经病变的早期筛查,可在亚临床期即患者汗腺分泌异常时发现足部自主神经病变,进行早期诊断。

近年来,弥可保在临床上被广泛应用于治疗糖尿病神经病变,对改善糖尿病患者的神经症状及延缓神经病变作用肯定^[1-8]。弥可保是维生素 B12 的衍生物,主要参与神经细胞的核酸、抗酸蛋白质和脂质的代谢,对轴突的结构蛋白质合成起重要作用;还能提高蛋氨酸合成酶的活性,促进髓鞘的主要结构脂质卵磷脂合成,从而修复损伤的髓鞘,促进轴索再生,有利于神经的修复^[9-10]。文献^[11-12]报道,大剂量弥可保治疗糖尿病神经病变起效更快,疗效更显著。

笔者将弥可保与丹红注射液联合应用治疗糖尿病自主神经病变患者。结果显示,治疗后,大剂量组、常规剂量组患者双足部欧米诺诊断膏贴完全变色时间显著缩短,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者双足部欧米诺诊断膏贴完全变色时间略缩短,但与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。大剂量组患者双足部欧米诺诊断膏贴完全变色时间短于常规剂量组($P < 0.05$),常规剂量组短于对照组($P < 0.05$)。三组患者均未出现药物不良反应。结果提示,单纯使用丹红注射液治疗糖尿病足部自主神经病变效果有限,而弥可保联合丹红治疗疗效确切,且大剂

量亦可保(1 mg/d)比常规剂量(0.5 mg/d)疗效更好。

综上所述,丹红联合大剂量弥可保治疗糖尿病足部自主神经病变疗效确切,能明显改善糖尿病患者汗腺分泌功能,安全性好,有一定的临床推广应用价值。

参 考 文 献

- [1] 谢新荣,赵飞于,马春苏,等.糖尿病足部汗腺分泌功能与周围神经病变及周围血管病变的关系[J].中国老年学杂志,2012,32(22):4859-4861.
- [2] 谢新荣,马春苏,欧玉明,等.2型糖尿病患者足部自主神经功能与下肢动脉血管病变相关性的研究[J].中国糖尿病杂志,2013,21(03):246-248.
- [3] Papanas A, J. M. Boulton, R. A. Malik, et al. A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy[J]. Diabetic Medicine, 2013, 30(5):525-534.
- [4] Tentolouris N, Yonilari C, Liatis S, et al. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes[J]. Diabetes Care, 2010,33(5):1112-1114.
- [5] 李延尉.2型糖尿病患者合并周围神经病变相关危险因素分析[J].内科,2015,10(3):339-340.
- [6] 冉兴无,杨兵全,许博荣.我国糖尿病足的诊治现状与未来研究方向[J].中国糖尿病杂志,2014,6(7):437-439.
- [7] 常俊佩.弥可保大量应用防治阿片类镇痛性糖尿病神经病变效果研究[J].中国卫生产业,2014,12(10):121,123.
- [8] 刘婉贞.弥可保与依帕司他治疗糖尿病神经病变的疗效研究[J].实用糖尿病杂志,2012,8(5):32-33.
- [9] Krarup C, Møddovan, M. Nerve conduction and excitability studies in peripheral nerve disorders[J]. Curr Opin Neurol, 2009,22(5):460-466.
- [10] Okakura K, Tanaka H, Tempurin K, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model[J]. Exp Neurol, 2010,222(2):191-203.
- [11] 徐文俊,张小丽.大剂量弥可保治疗2型糖尿病周围神经病变疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(13):71-72.
- [12] 邓治萍,王泰山,李新洋,等.大剂量弥可保治疗痛性神经病变疗效观察[J].实用糖尿病杂志,2007,3(3):17.

(收稿日期:2015-10-30 修回日期:2015-12-27)

(上接第90页)

本观察结果显示,治疗后,两组患者 PaO_2 、 PaCO_2 较治疗前均明显改善($P < 0.05$),观察组患者改善程度优于对照组;两组患者肺功能指标检测结果均较治疗前有明显改善,观察组患者肺功能指标检测结果的改善程度优于对照组。结果提示,吸入噻托溴铵可以缓解慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的病情,疗效确切,合用克拉霉素,治疗效果更好。

综上所述,噻托溴铵联合克拉霉素治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期,疗效明显优于单用噻托溴铵治疗,安全性高,副作用少,能显著改善患者肺功能,提高患者生活质量,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] 冯玉麟,邱婷,唐永江.噻托溴铵治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效评价[J].世界临床药物,2009,30(1):15-19,26.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版).中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):7.
- [3] Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni, et al. Managing comorbidities in COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 95-109.
- [4] Brocklebank D, Ram F, Wright J, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature[J]. Health Technology Assess, 2001, 5(26):1-149.
- [5] 刘波.慢性阻塞性肺疾病的药物治疗进展[J].内科,2011,6(3):248-251.
- [6] 费立升,张守伟,时国同.噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响[J].中国基层医药,2008,15(10):1612-1613.
- [7] 翟介明,张静.大环内酯类抗生素在我国呼吸科临床的应用价值[J].中华结核和呼吸杂志,2008,31(10):725-726.
- [8] 韩东峰.克拉霉素联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病疗效分析[J].中国医药指南,2011,9(36):143-144.

(收稿日期:2015-10-23 修回日期:2015-12-19)

血糖控制对糖尿病神经病变的影响

谭萍 李静 罗巧云 胡庆祥 刘志红

中国人民解放军第458医院内二科(广州 510602)

【摘要】 目的 观察血糖控制达标对糖尿病早期神经病变的治疗效果,探讨欧米诺诺膏贴(欧米诺)及神经传导速度在糖尿病周围神经病变早期诊断中的应用价值。方法 对32例合并周围神经病变的糖尿病患者进行血糖控制,使半年后血糖控制达HbA_{1c}≤7%,于治疗前后进行欧米诺及神经传导速度(NCV)检查,比较其变化。临床疗效的评估采用Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)第二部分评分。结果 入选患者治疗后MNSI评分与欧米诺平均变色时间较治疗前改善,NCV中仅正中神经和尺神经感觉传导速度治疗后有改善,余检查的4条神经传导速度治疗前后无明显变化。结论 理想的血糖控制可使糖尿病早期神经病变有所恢复,欧米诺真实性、定量特点,用于检测早期糖尿病周围神经病变具有实际应用价值。

【关键词】 糖尿病周围神经病变 欧米诺 神经传导速度 自主神经系统

周围神经病变是糖尿病神经并发症中最常见的类型。本研究对32例合并周围神经病变的糖尿病患者进行血糖控制,使半年后血糖控制达HbA_{1c}≤7%,探讨欧米诺诺膏贴(neumopat)和神经传导速度检查,探讨糖尿病周围神经病变早期诊断的理想方法及血糖控制达标对糖尿病早期神经病变的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院神经科和内分泌科门诊及住院的合并周围神经病变的糖尿病患者,初诊2型糖尿病患者,使治疗6个月后血糖控制达标(HbA_{1c}≤7%)。本研究起始病例34例,至观察终点有2例血糖控制不达标予以剔除,实际入选病例为32例。所有病例符合1999年WHO公布的关于2型糖尿病的诊断标准,糖尿病周围神经病变的诊断依据MNSI筛查结果,阳性提示有周围神经病变^[1]。入选者男14例,女18例,糖尿病病程9例,初诊2型糖尿病23例,年龄平均(50.6±8.4)岁,HbA_{1c}平均(9.0±2.7)%。排除标准:年龄大于80岁小于18岁、一般状态差、酗酒、甲状腺功能亢进或减低、有精神或心理疾患、有其他原因所致的心血管或周围神经病变、有过敏性皮肤病、湿疹者。

1.2 治疗方法 采取饮食、运动、药物等综合治疗方法,单纯饮食+运动治疗5例,口服降糖药治疗16例,胰岛素治疗8例,口服降糖药+胰岛素治疗3例。患者每日自测空腹及餐后血糖1~2次,每2月复查HbA_{1c},观察期间根据血糖情况调整药物剂量,观察时间为6个月。

1.3 观察项目及判定标准 于观察的起始及终点分别进行欧米诺诺膏贴试验和神经传导速度检查,比较治疗前后的变化。临床评估参考Brown等的方法,采用MNSI第二部分评分^[1]。

1.3.1 MNSI评分 MNSI包括两部分,第一部分为15个问题的病史问卷调查,总分13分;第二部分为体

格检查,它包括足部特征(畸形、皮肤干燥、胼胝、感染和裂缝)、神经性溃疡、跟反射、第一趾趾的背叉震动觉和单纤维丝检查,总分10分。第一部分≥7分和(或)第二部分≥2分为异常,提示有糖尿病周围神经病变。第二部分评分分数越大,病变程度越严重。

1.3.2 欧米诺诺膏贴试验 检测时室温维持在20℃~25℃。患者平卧休息15 min以上,并在除去袜子5 min以后,将欧米诺诺膏贴在双侧大脚趾下球状部位的皮肤上,如该处皮肤较硬,则贴在小脚趾下球状部位的皮肤上。记录10 min时膏贴的颜色变化情况,及膏贴完全变为粉红色所需时间(min)。结果判断:10 min内膏贴完全变为粉红色为正常;10 min时至少一侧的膏贴保持蓝色或仅部分变为粉红色为异常,诊断为自主神经病变;膏贴完全变色所需时间越长,病变程度越严重。

1.3.3 神经传导速度检查 神经传导速度采用日本NIHON KOHDEN公司的MEB-5304K型肌电-诱发电位仪测定,仪器置于温度为20℃~25℃室内,由专人操作,在屏蔽条件下进行。分别测试每个受试者的双侧正中神经、尺神经、腓神经的运动传导速度(MCV)和双侧正中神经、尺神经、胫后神经感觉传导速度(SCV)。测定MCV时,刺激与记录均采用针电极同时做肌电检查,刺激电极分别在神经干的近端与远端刺激,从该神经支配的某块肌肉上记录,即正中神经(肘-腕)、尺神经(肘-腕)、腓神经(腓骨小头-踝)。SCV刺激与记录采用表面电极,用逆向法取得,即正中神经(腕-食指)、尺神经(腕-小指)胫后神经(踝-拇趾)。正常值参照陈美标准,异常诊断标准为传导速度低于健康人组平均值减去2倍的标准差^[2]。3条不同肢体不同神经或双下肢两条不同肢体不同神经异常诊断为有躯体神经病变^[4],记录为NCV阳性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 10.0统计软件行配对t检验。

万方数据

2 结果

所有人选患者根据欧米诺黏贴检查标准诊断自主神经病变,阳性27例,阴性5例,根据NCV标准诊断躯体神经病变,阳性11例,阴性21例。

入选患者MNSI评分、欧米诺黏贴平均变色时间治疗后均较治疗前改善,差异有统计学意义;神经传导速度检查中正中神经、尺神经感觉传导速度较治疗前提高,差异有统计学意义,余检查的神经传导速度或提高或降低,差异均无统计学意义。见表1。

表1 糖尿病周围神经病变患者治疗前后MNSI评分、欧米诺及神经传导速度检查变化

检查项目	治疗前	治疗后	P值
MNSI (part B) 评分	4.1 ± 2.1	2.4 ± 2.2	0.004
欧米诺变色时间 (min)	19.5 ± 5.0	15.9 ± 6.5	0.000
NCV (m/s)			
正中神经	56.0 ± 7.9	54.1 ± 11.5	0.5
尺神经	34.9 ± 6.4	44.2 ± 6.2	0.000
腓神经	48.5 ± 6.6	47.2 ± 8.8	0.4
SCV (m/s)			
正中神经	49.8 ± 9.0	60.3 ± 19.5	0.003
尺神经	41.1 ± 10.9	43.4 ± 7.0	0.2
胫后神经	28.3 ± 6.4	31.3 ± 9.4	0.1

3 讨论

目前临床上应用神经功能评估方法很多,但所检查的神经各有侧重。本研究采用的MNSI评分是常用的糖尿病周围神经病变筛查方法,其根据临床症状、体征来综合判断运动、感觉、自主神经功能;神经传导速度检查的是躯体运动、感觉神经功能,是最客观、准确的一种检查手段;欧米诺则是一种新型诊断黏贴,主要检测支配汗腺的自主神经功能,已有研究表明欧米诺黏贴具有很好的灵敏性和特异性,重复性高,其完全变色时间的长短与神经病变的严重程度相关^[3-6]。

糖尿病神经病变可涉及神经系统的任何一部分,其中自主神经和躯体运动感觉神经最易受累,这两类神经前两者属于小纤维神经,后者属于大纤维神经。我们的研究发现,在32例MNSI阳性的糖耐量减低及初诊糖尿病的患者当中,27例有自主神经病变(欧米诺检测阳性),11例有躯体神经病变(NCV阳性),其中有6例同时合并有自主神经病变和躯体神经病变(欧米诺和NCV均阳性)。这说明:在糖尿病的前期或早期,主要还是小纤维神经受损,一个糖尿病患者可以存在一种或多种神经病变。这与众多的神经活检结论一致,神经活检证实,在糖耐量异常阶段和糖尿病的早期阶段,主要是小纤维神经受损,到疾病后期才是大纤维神经受损。

无论是原发性糖尿病(1型和2型糖尿病)还是各种原因所致的继发性糖尿病,均有可能出现周围神经

病变,表明慢性高血糖是糖尿病周围神经病变的共同致病基础。因此,积极控制血糖是糖尿病周围神经病变治疗的根本。糖尿病周围神经病变是一个进行性进展过程,糖尿病控制与并发症试验(DCCT)及其他的研究表明,严格的血糖控制可延缓或阻止糖尿病神经病变的进展,但很难使已损失的神经营养功能恢复^[7-9]。但又有其他的一些研究发现,在糖尿病神经病变的早期阶段,理想的血糖控制可使已丧失的神经纤维再生,神经功能有所恢复^[10]。在我们的研究中,合并周围神经病变的糖耐量异常及初诊糖尿病患者经过6个月的严密血糖控制,MNSI评分较治疗前低,提示临床体征有减轻,说明积极的血糖控制对早期的神经病变有一定的治疗效果,这与SMITH等^[10]的结论是一致的。我们还发现,欧米诺平均变色时间治疗后亦较治疗前明显缩短,与MNSI评分的变化一致,而神经传导速度检查则无明显改变。这说明在糖尿病早期阶段,欧米诺是诊断神经病变的一个灵敏指标,具定量特性,能动态反应神经功能变化,而神经传导速度检查不具备上述特点。出现此结果,我们考虑是糖尿病早期主要是小纤维神经损害,主要检测大纤维神经功能的神经传导速度不能灵敏反应其变化的缘故。我们的结果表明:在糖尿病神经病变的早期阶段,神经传导速度检查具有一定的局限性,应用欧米诺来进行疾病的诊断及随访观察优于神经传导速度。

综上所述,良好的血糖控制对糖尿病早期周围神经病变有较好的治疗效果,欧米诺具定性、定量特点,是检测糖尿病早期周围神经病变的理想方法,在临床上具有实际应用价值。

参考文献

- [1] FELDMAN E L, STEVENS M J, THOMAS P K, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy[J]. Diabetes Care, 1994, 17(11): 1281-1289.
- [2] BROWN M J, BIRD S J, WATLING S, et al. Natural progression of diabetic peripheral neuropathy in the unmetastable study population[J]. Diabetes Care, 2004, 27(5): 1153-1159.
- [3] 陈晓英. 临床肌电图学[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1995: 52-60.
- [4] FALCK B, STALBERG E, BISCHOFF C. Sensor nerve conduction studies with surface electrodes[J]. Methods Clin Neurophysiol, 1994, 5: 1-20.
- [5] PAPANAS N, PAPAIOANNOU K, CHRISTAKIS D, et al. Evaluation of a new indicator test for endoneurial function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2005, 113(4): 195-198.
- [6] PAPANAS N, PAPAIOANNOU K, PAPAIOANNOU D, et al. Reproducibility of the new indicator test for endoneurial function (Neuropad) in patients with type 2 diabetes mellitus: short communication[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2005, 113(10): 1011-1013.

切口长达 6cm,其皮肤皮下全层厚度更易对合整齐牢固,因此只需缝合两针便能完美对合。④置引流管:术前有弥漫性腹膜炎而不能排除阑尾炎病受者,可先取 2cm 长的麦氏切口行腹腔探查,若术中未发现阑尾病变与病体不符,而改做探查切口或其他手术切口时,不应将原切口关闭,而应将其作为术后置管引流口,以杜绝可能发生的医疗纠纷^[14]。⑤与同时妇产科手术的切口选择:麦氏横切口特别适合于同时行妇产科手术(如卵巢囊肿)的病例,此时切口应稍向下,向内偏移。

参考文献:

- [1] 黄志强. 腹部外科学[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,2004:415-419.
- [2] 黄志强. 我对微创外科新概念的误解[J]. 中国微创外科杂志,2001,1(5):257-260.
- [3] 李付安,冯德友. 小切口阑尾切除术 62 例分析[J]. 基层医学论坛,2006,10(9B):864.
- [4] 吴阶平,裘法祖,吴蔚然,等. 黄家驷外科学[M]. 6 版. 北

京:人民卫生出版社,2000:1149-1150.

- [5] Whiteside JL, Barber MD, Walters MD, et al. Anatomy of ilioinguinal and iliohypogastric nerves in relation to trocar placement and low transverse incisions [J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(6):1574-1578.
- [6] 黄志强. 微创外科微创化与新世纪外科的发展[J]. 腹部外科, 2004, 17(2):70-72.
- [7] 周升新,李萍,尹爱莉. 腹腔镜定位小切口治疗单纯性阑尾炎的体会[J]. 广西医学杂志, 2003, 25(3):434.
- [8] 李付安,冯德友. 小切口阑尾切除术 62 例分析[J]. 基层医学论坛, 2006, 10(9B):864.
- [9] 吕会增,陈国雄,徐明,等. 横切口腹腔镜外单层缝合用于阑尾切除术临床评价[J]. 中国实用外科杂志, 2008, 28(3):207.
- [10] 雷友才. 改良阑尾切除术 120 例体会[J]. 临床研究, 2007, 45(3):35.

收稿日期:2009-04-10

显微手术进行糖尿病周围神经病神经松解 30 例^①

杨小辉,毛庆龙,唐哲明,肖家保,

芦慎,梁国荣,陈彬,何勇,汪海滔,孔靖

(广西柳州市工人医院,广西医科大学第四附属医院手足、烧伤整形外科,广西 柳州 545005)

摘要:目的 探讨显微手术进行神经松解减压对糖尿病周围神经病的疗效。方法 对 30 例糖尿病周围神经病人进行下肢神经松解,在显微镜下分别在内踝管神经及其分支、腓总神经、腓骨神经、足背神经、足底神经处用显微外科技术分别减压松解神经及切开松解神经外膜、束膜。观察病人手术前及术后足部麻木、疼痛症状缓解程度,两点辨别觉、足底麻木试验、热觉、触觉、运动神经传导速度。结果 术后患者麻木、疼痛症状明显缓解有效率分别为 93.33%、96.67%,足底麻木试验阳性率为 90.00%,神经传导速度及运动神经传导速度均明显加快($P < 0.01$),两点辨别觉明显改善($P < 0.01$)。结论 糖尿病周围神经病经过显微外科手术下行神经减压松解及神经外膜、束膜松解后能明显缓解病人的麻木、疼痛症状,神经功能有一定的恢复。

关键词: 糖尿病; 糖尿病神经病变; 显微外科手术; 减压术; 外科

中图分类号: R587.25; R651.3 文献标识码: A 文章编号: 1001-5817(2009)06-0963-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2009.06.012

Microsurgery for decompression on peripheral nerves among 30 patients with diabetes mellitus

YANG Xiao-hui, MAO Qing-long, TANG Zhe-ming, SHOU Jia-bao, LU Shen,

LIANG Guo-rong, CHEN Bin, HE Yong, WANG Hai-han, KONG Jing

(Department of Hand and Foot, Burn and Plastic Surgery, Liuzhou Worker's Hospital, the Fourth Affiliated Hospital to Guangxi Medical University, Liuzhou, Guangxi 545005, China)

Abstract: **Objective** To explore the efficacy of microsurgery for decompression on peripheral nerves among patients with diabetic peripheral nerve diseases. **Methods** Thirty patients with diabetic peripheral neuropathy underwent surgical decompression on inner malleolus tube nervus tibialis and the branches, knee lateral nervus peroneus

① 基金项目:广西壮族自治区卫生厅资助项目(编号:22007283),广西柳州市科技局资助项目

tube common peroneal nerve, musculocutaneous nerve of dorsum pedis in both lower limbs, so as to decompress the nerves, epineurium and bundle membrane. The numbness and pain were observed before and after operation. The sensibility and motor conduction velocity of the above nerves were examined with two point discrimination and sole Neuropad TM test. **Results** Remission of numbness and pain after surgery reached to 93.33% and 96.67%, respectively. The positive rate of sole neuropad TM test was 90.00%. The sensibility of common peroneal nerve and nervus tibialis together with motor nerve conduction were improved significantly ($P < 0.01$), two point discrimination was also improved ($P < 0.01$). **Conclusion** The microsurgical decompression on cerebrospinal tube stenosis, epineurium and bundle membrane among patients with diabetic peripheral neuropathy can relieve numbness and pain for the patients. The function of the nerves can be improved too.

Key words: diabetes mellitus; diabetic neuropathies; microsurgery; decompression, surgical

糖尿病周围神经病是因糖尿病慢性高血糖状态,导致周围神经系统病理损害,是糖尿病常见并发症,防治较为困难,应用周围神经减压术可有效缓解糖尿病周围神经病的症状,使神经功能得到一定的恢复。我科从2006年1月—2008年12月采用周围神经减压术治疗30例病人,均取得满意效果,现将治疗结果报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共30例病人,年龄52~78岁,其中男12例,女18例,均符合WHO 1999 2型糖尿病诊断标准,病程5~10年,通过口服降糖药物以及注射胰岛素调节血糖,患者均不同程度存在肢体末端麻木、痛觉减退、肌无力、肌萎缩、皮肤汗少干燥等,包括典型的“手套样、袜套样”感觉障碍,符合糖尿病周围神经病诊断^[1]。本组病人均无严重肝肾功能障碍者,无手术禁忌证。

1.2 方法

1.2.1 一般术前处理方法 术前术后应用胰岛素或口服降糖药调节血糖控制饮食及药物治疗,空腹血糖 $<7.0\text{mmol/L}$,餐后2h血糖 $<11.2\text{mmol/L}$,术后常规应用抗生素围手术期预防感染3天,术后12~14天伤口拆线。

1.2.2 手术方法 ①内踝管神经及其分支减压术:为达到恢复足底形和全部足趾感觉和改善力弱的目的,需行神经主干及其三个分支的充分减压^[2]。手术在全麻或硬膜外麻下进行,下肢上止血带,沿神经走行设计切口,打开屈肌支持带,分离屈肌肌腱筋膜,显露神经主干及其三个分支(足底内、外侧神经以及足趾神经)并解除其各自的神经管,在很多情况下内踝管减压术对神经构成压迫,需将其减压分离并减压,最后在显微镜下应用显微器械切开神经外膜并解除其束内压迫。②腓总神经减压术:患者侧卧位,腓关节屈曲,腓骨外侧腓骨小头处S型切口,于腓骨后方切开筋膜,分离腓总神经,显露构成压迫的腓骨长肌,应将其深筋膜及最外侧肌束切断,有时腓骨长肌外侧也会对神经构成压迫,应在显微镜下解除其肌束,最后在显微镜下应用显微器械切开神经外膜并解除其束内压迫。③足背神经减压术:取足背第1、2足趾间纵行切口长3~4cm,显露构成压迫的伸肌伸肌腱,分离后于切口远端将其肌腱切断,在近侧端分离至肌腱肌肉移行处切断,从而解除其压迫,阔筋膜下即为腓深神经,彻底松解周围纤维组织,最后在显微镜下应用显微器械切开神经外膜并解除其束内压迫。手术对于神经外卡压处松解要求能够通中为止。手术中可见神经呈淡黄色,质地较正常神经柔软,切开神经外膜后可有淡黄色液体溢出,严重者神经束粘连无法进行剥离松解。

1.2.3 指标疗效判断 ①术后病人主观感觉:治疗后按麻木程度变化率判定疗效。麻木以无、轻、偶有、中、持续但分散注

意力后不持续)和重(无论何时持续存在)分级。级别下降 >2 个为明显缓解, >1 个为缓解,0个为无效。疼痛采用视觉模拟评分法(VAS)评估:从0分至10分疼痛程度逐渐增加,0分为无痛, <4 分为轻度疼痛,5~6分为中度疼痛, >7 分为重度疼痛,10分为极度疼痛;分为0~4分,良4~6分,差 >7 分。②神经传导速度:术前及术后3个月,检测腓总神经、胫神经传导速度。检测足底第一跖趾关节处感觉两点分辨觉。③足底第一跖趾关节掌面皮肤温度:按10min内不同的颜色变化来判断,反应片完全变成粉红色——足部自主神经病变恢复良好,没有病态;反应片部分变成粉红色——足部自主神经病变好转但仍有病态,并解功能未完全正常;仍失调:反应片维持蓝色不变——纤维功能失调,神经病变没有改善。

1.3 统计方法 应用SPSS 13.0 for windows 进行数据统计,术后手术及疼痛疗效及欧米诺试验应用百分比表示,两点辨别觉及神经传导速度应用配对资料t检验。

2 结果

2.1 患者主观感觉 术后第二天患者主观感觉均麻木疼痛明显缓解,1周后检查明显缓解22例(73.33%),缓解5例(20.00%),无效2例(6.67%),有效率93.33%,疼痛缓解23例(76.67%),良6例(20.00%),差1例(3.33%),有效率为96.67%。

2.2 欧米诺试验 术前欧米诺试验30例病人60只足全部为蓝色,术后3个月完全变成粉红色30只(50.00%),部分变成粉红色24只(40.00%),反应片维持蓝色不变6只(10.00%),总有效率为90.00%。

2.3 神经传导速度 30例病人60只足两点辨别觉较术前明显减小,感觉明显恢复($P < 0.01$);术后腓总神经、胫神经感觉、运动神经传导速度明显较术前加快($P < 0.01$),见表1。

表1 神经感觉传导速度及两点辨别觉比较 ($n=60, \bar{x} \pm s$)

项目	感觉传导速度		运动传导速度		两点辨别觉
	腓总神经	胫神经	腓总神经	胫神经	
术前	42.25±3.42	42.94±4.18	42.52±4.08	41.28±3.72	13.83±1.82
术后	46.71±2.41	47.93±4.10	47.50±4.76	46.76±4.51	9.50±2.45
t	-11.11	-9.31	-8.11	-10.72	21.54
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

术后半年随访,患者手术肢体均感觉良好,未出现复发,无一例发生麻木以及截肢。

3 讨论

3.1 临床表现及发病机制 糖尿病周围神经病变主要表现为双侧肢体末端对称性疼痛、麻木、痛觉减退甚至缺失、皮肤汗少干燥、肌无力、肌萎缩等,包括典型的“手套样、袜套样”感觉

障碍,两点辨别觉不敏感,电生理检查可发现相应的周围神经传导速度减慢,神经动作电位波幅降低甚至消失。下肢体感觉缺失若任其发展会导致肢体僵硬甚至截肢。糖尿病周围神经病的发病机制目前有多种假说,主要有代谢异常、血供障碍、蛋白质糖基化等学说,已公认的危险因素包括高血糖、高血压、脂代谢紊乱等多种因素作用于神经病变发展的不同阶段^[2]。有理论认为神经卡压也为其重要的发病机制^[3],认为高血糖代谢为山梨醇后导致神经细胞内水分增加,神经细胞水肿致其体积增大,轴索肿胀,易于受到卡压;再者,过多山梨醇阻碍轴索转运,从而妨碍对神经维护和修复至关重要的脂蛋白的运输,导致脱髓鞘病变,脱髓鞘病变形成神经内压升高。周围神经内形成终末糖基化末端产物及其葡萄糖与神经内胶原的非酶性结合等均使神经弹性下降,张力增高,滑动性降低,同时结缔组织的弹性也会下降,使神经在关节及解剖生理狭窄处更易受卡压。在肘管、腕管、腓外侧神经管、内踝管等致神经解剖生理狭窄处,由于上述代谢因素已发生病变的周围神经更易受到卡压,神经内压升高,进而加重缺血,导致脱髓鞘病变加重,形成恶性循环。笔者手术中发现神经经过上述管道时明显受压,同时手术中可见神经变黄褐色,质地较正常神经柔软,考虑为神经长期受压及高血糖状态下神经变性,切开神经外膜后有大量黄褐色液体涌出,神经内积液推测为受压缺血缺氧神经变性水肿导致局部渗出,渗出液继而增加神经内压力,所以神经减压减压神经外膜是必要的。

3.2 综合治疗 目前针对糖尿病周围神经病变尚无特异性病因治疗,内科及中医治疗以严格饮食控制、合理应用降糖药、良好控制血糖、改善糖尿病病情为基本原则,并辅以各种药物对症治疗。其中包括调节神经细胞供血、营养恢复神经的药物,扩张血管改善微循环药,清除自由基药物,葡萄糖苷酶抑制剂,钙拮抗剂,抗氧化剂等^[4]。Dellon^[5]于1988年率先提出可以应用周围神经减压术治疗糖尿病周围神经病,并在动物试验中得到证实,2004年Dellon等^[6]报道了首批采用周围神经减压术治疗的因糖尿病周围神经病病例,疗效优良。此后国内开展此术式^[7],使得很多患有糖尿病周围神经病的病人症状得到缓解,这为糖尿病周围神经病的治疗提供了一种新途径。笔者体会在神经、关节及解剖生理狭窄处更易受压,进行松解后借助显微外科微创下进行神经外膜、束膜之间切开松解,并将神经内积液排出使神经内外压力彻底解除,有效改善神经血液循环,效果更佳。

3.3 手术疗效及注意事项 本组病人在显微镜微创下进行周围神经减压术均效果优良,主观感觉满意,疼痛感觉消失较快,绝大部分病人术后第2天症状明显改善,两点辨别觉

明显提高,欧来诺试验明显有效,植物神经功能有一定的恢复,足部发汗功能改善有利于保护足部皮肤,3~6个月术后神经电生理检查较术前有明显改善。术后半年随访,患者肢体感觉基本恢复正常,未见溃疡发生。所以认为:糖尿病周围神经病患者行下肢周围神经减压术可有效地改善神经感觉功能,下肢感觉的恢复可有效预防溃疡的发生。但是术后应注意:①术后1周患者适当卧床,之后逐渐下床负重,逐步增加运动量,术后14天拆除伤口缝线。②术后也可辅以高压氧以及神经营养药物治疗。③术后3~7天静脉应用抗生素预防感染,严格控制血糖在正常范围。④术后并发症主要是伤口延迟愈合以及感染,这与患者本身糖尿病有必然联系,故应正确认识伤口、控制血糖在正常范围、营养支持、加强伤口换药等以减少并发症的发生。⑤手术一定在显微镜下借助显微器械进行神经外膜、束膜切开,切勿在肉眼下进行,避免损伤神经,如果神经严重脱髓鞘,则无法进行外膜束膜切开。

综上所述,周围神经减压术具有手术简单、借助显微外科技术进行微创彻底松解、患者恢复快、效果好等优点,故对治疗糖尿病周围神经病是一种有效的方法,但远期效果有待进一步观察研究。

参考文献:

- [1] 宁光.糖尿病周围神经病变诊断研究进展[J].继续医学教育,2007,21(5):17-20.
- [2] 张怀国,梁春格.糖尿病周围神经病变的发病机制及其治疗[J].社区医学杂志,2007,5(13):50-51.
- [3] Jakobsen J. Peripheral nerves in early experimental diabetes: expansion of the endoneurial space as a cause of increased water content [J]. Diabetologia, 1978, 14(2): 113-119.
- [4] 王建国.糖尿病周围神经病变中西药物治疗近况[J].天津药学,2002,14(3):26-28.
- [5] Dellon AL. A cause for optimism in diabetic neuropathy [J]. Ann Plast Surg, 1988, 20(2): 103-105.
- [6] Dellon AL. Diabetic neuropathy: review of a surgical approach to restore sensibility, relieve pain, and prevent ulceration and amputation [J]. Foot Ankle Int, 2004, 25(10): 749-755.
- [7] 姚勇,任直,张波,等.应用周围神经松解术治疗糖尿病性周围神经病[J].中华医学杂志,2005,85(38):2728-2729.

收稿日期:2009-09-21

(译件)

本文发表在 *Journal of Diabetes and Its Complications* 21(2007) 353-358

欧米诺用于 2 型糖尿病患者周围神经病变的敏感性和特异性： 与一般临床检查和神经传导测试的比较

Nikolaos Papanas, Georgios Giassakis, Konstantinos Papatheodorou, Dimitrios Papaoglou, Christodoulos Mnasitriotis, Dimitrios Christakidis, Haritomeni Piperidou, Efstratios Maltezos

摘要

目的：本研究的目的是通过与一个临床检查和神经传导测试（NCS）相比较，评估该新诊断膏贴欧米诺用于诊断 2 型糖尿病患者周围神经病变的敏感性和特异性。患者和方法：本研究包括 120 名 2 型糖尿病患者（其中男性 58 人），平均年龄 67.3 ± 5.9 岁，平均糖尿病病程 13.1 ± 3.2 年，糖尿病神经病变通过神经病变障碍评分（DNS）确诊。对患者的胫骨、尺骨、腓肠和一般以及深度腓骨神经进行神经传导测试，以及进行欧米诺测试，记录欧米诺膏贴从蓝色到粉红色的颜色变化时间。患者只要其中一足的膏贴颜色在 600 秒以内没有完全变色，显示结果为异常。结果：临床检查发现 83 名患者（69.2%）被诊断有神经病变，欧米诺膏贴诊断临床神经病变的敏感性为 95.2%，特异性为 67.6%。NCS 诊断临床神经病变敏感性为 94%，特异性为 62.1%。诊断膏贴对异常 NCS 的敏感性为 97.8%，特异性为 96.4%。结论：新型诊断膏贴不仅对临床神经病变的诊断具有很高的敏感性，对诊断神经生理学病变也有很高的敏感性，对诊断临床神经病变的特异性比较高，而对诊断神经生理学病变的特异性很高。与 NCS 诊断糖尿病神经病变的研究比较显示欧米诺诊断膏贴测试真实可靠。此外，膏贴颜色变化时间和神经传导损伤程度相关。

关键词：糖尿病、糖尿病周围神经病变、神经传导测试

1、介绍

足部溃疡和截肢是糖尿病最普遍的慢性并发症之一，对患者的活动造成严重的影响（Boulton, Vileikyte, Ragnarson-Tennvall, & Apelquist, 2005; Jeffcoate & Bakker, 2005）。神经病变是足部溃疡发病机理的重要因素（Boulton, 2004; Reiber et al., 1999）。日常护理中，临床检查是诊断出神经病变的关键（Boulton, 2004; Boulton, Vileikyte et al., 2005; Valk, Nauta, Stijers, & Bertelsmann, 1992）。神经传导测试（NCS）对诊断神经病变作用重大，可以早期诊断神经损伤（Krarup, 2003; Olaleye, Perkins & Bril, 2001;

注：此文已发表在国际糖尿病杂志 *Journal of Diabetes and Its Complications* 21(2007)353-358

Rota et al., 2005)。然而,神经传导测试不容易进行,因此不能广泛作为筛选测试(Boulton, 2004; Boulton, Vinik, et al., 2005)。

最近一种通过测量汗液分泌的诊断工具欧米诺被提出作为神经病变诊断的新方法(Manes et al., 2004; Marinou et al., 2005; Papanas, Papatheodorou, Christakidis, et al., 2005; Zick Schaper, & Deeters, 2003)。有意思的是,通过欧米诺检测诊断出相当一部分在一般临床检查认为正常的病人也发现有神经病变(Papanas, Papatheodorou, Christakidis, et al., 2005)。此前的研究也表明神经病变的严重程度和诊断膏贴变色时间相关(Papanas, Papatheodorou, Christakidis, et al., 2005)。更重要的是,研究证实该诊断膏贴的重复性很好(Papanas, Papatheodorou, Christakidis, et al., 2005)。

但是,目前还没有关于该诊断膏贴和 NCS 之间的对比研究,因此,本研究的目的是把欧米诺诊断膏贴与其它临床检查和 NCS 对 2 型糖尿病患者周围神经病变的诊断效果比较,评估欧米诺的敏感性和特异性。非主要肢端的桡神经、尺骨神经、腓总神经和腓深神经的运动传导,以及桡神经、尺骨神经和腓肠神经的感觉传导,均记录下来。

2、病人和方法

本研究包括 120 名 2 型糖尿病患者(58 名男性,62 名女性)。平均年龄为 67.3 ± 5.9 岁,平均糖尿病病程 13.1 ± 3.2 年。患者是来自色雷斯德谟克利特大学内 2 科肥胖症、糖尿病内分泌代谢门诊部的患者,以及希腊亚历山大波利斯医院糖尿病科的病人。控制组包含 30 名健康志愿者(15 名男性,平均年龄 63.8 ± 4.6 岁)。研究得到道德管理委员会批准,所有患者都签署书面同意书。

排除标准:患周围动脉闭塞疾病、慢性酗酒、甲状腺疾病、维生素 B12 缺乏、腰椎功能障碍或其它引起周围神经病变的疾病。

通过神经病变障碍评分(NDS)为标准确诊糖尿病神经病变(Yong, Boulton, MacLeod, Williams, Sonksen, 1993)。这是一个标准化的检查,包括踝关节反射检查、音叉(128Hz)、针刺、大拇指处用冻音叉测试(温度感觉)(Yong et al., 1993)。感觉测试(音叉、针刺和冻音叉)分数如下:0=有感觉,1=其中一边感觉减少/缺失(Young et al., 1993)。反射分数如下:0=正常,1=用力之下有感觉,2=其中一边感觉缺失(Young et al., 1993)。临床神经病变定义标准为 $NDS \geq 6$ (Paisley, Abbott, van Schie, & Boulton, 2002; Yong et al., 1993)。

欧米诺诊断膏贴的测试方法如下(Papanas, Patheodorou, Christakidis, et al., 2005; Zick et al., 2003)。患者脱下鞋袜,在恒定室温下休息 10 分钟,把膏贴贴在第 1/2 跖骨之间的足底没有足茧的部位。记录膏贴颜色从蓝色到红色完全变化的时间(Papanas, Patheodorou, Christakidis, et al., 2005)。膏贴颜色在 600 秒内完全变成粉红色视为正常。只要其中一足的膏贴颜色完全变化时间超过 600 秒视为异常(Papanas, Patheodorou, 注:此文已发表在国际糖尿病杂志 *Journal of Diabetes and Its Complications* 21(2007)353-358

Christakidis, et al., 2005; Zick et al., 2003)。

NCS 包括传导速度、反应时间和动作电位振幅,使用 Nihon Kohden Neuropack 诱发电位评估系统通过温度控制和固定距离进行神经运动传导。非主要肢端的桡神经、尺骨神经、腓总神经和腓深神经的运动传导以及桡神经、尺骨神经、腓肠神经的感觉传导均记录下来。通过刺激伸肌指记录其桡神经的运动传导:(a)中间6cm;(b)在肱桡肌和肱二头肌之间和(c)在 肱肌和肱三头肌中间边缘之间。通过刺激小指外展肌记录其尺骨神经的运动传导情况:(a)腕关节中间8cm;(b)肘关节下方和(c)肘关节上方。通过刺激趾短伸肌测试腓总神经和腓深神经的运动传导情况:(a)中间7cm;(b)腓骨头下方;(c)腓骨头上方。上述神经传导的研究包括在神经中央和末梢进行,以排除受损神经。排除这些条件后,通过末梢运动神经传导评估神经病变(Feldman et al., 2001)。通过逆向刺激前臂末端侧面边缘以及记录手背部第一和第二掌骨情况研究桡神经的感觉传导。通过顺向刺激第五指以及记录腕关节情况研究尺骨神经感觉传导。通过逆向刺激腿部末端的后部和记录踝关节侧面情况研究腓肠神经的感觉传导。

所有传导速度和动作电位振幅记录为:0=正常,1=异常。偏移值记录 ± 2 S.D.;超过这些数值的记录为异常。上述的正常值是针对同一地区年龄相仿的人群检查所得。异常的数值总和可以确定 NCS 分数(0~14 之间)。NCS 分数 ≥ 3 则被认定发生神经病变(Olaleye et al., 2001)。NCS 分数3~5 的病人被认为有中等的神经传导损害,分数 ≥ 6 的病人被认为神经传导损害严重。有神经传导损害的患者,异常感觉神经的分数所占比例比异常运动神经所占比例高的被认为有主要感觉神经传导损伤。反之,异常运动神经的分数所占比例比异常感觉神经所占比例高的被认为有主要运动神经传导损伤。患者临床检查异常和确认有 NCS 损伤则确诊为临床神经病变(The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995)。每个诊断测试(临床检查、欧米诺检查和 NCS)均由不同的检查员进行,他们对其它检查结果不知情。

使用社会科学分析数据包版本 11.0 进行统计分析,质的变异数的显著性通过 chi-square 测试评估(叶氏修正 2×2 列联表)。通过变异数分析和非配对 T 检验来分析正态分布量变异数。数据表示方式:平均数 $\pm$ S.D. ($\bar{x} \pm 1$ S.D.)。差异性水平为 5% ($P < 0.5$)。

3、结果

临床检查发现 83 名患者有神经病变(40 名男性,43 名女性,69.2%)。欧米诺检查发现 79 名患者(95.2%)有临床神经病变,12 名患者(32.4%)没有临床神经病变(表 1)。欧米诺诊断膏贴对神经病变的敏感性为 95.2%,特异性 67.6%。阳性预测值为 86.8%,阴性预测值为 86.2%。

NCS 神经传导检查发现 78 名患者(94%)有异常,12 名患者(37.8%)没有临床神经病变(表 1)。NCS 对临床神经的敏感性为 94%,特异性为 62.1%,阳性预测值为 84.8%,

注:此文已发表在国际糖尿病杂志 *Journal of Diabetes and Its Complications* 21(2007)353-358

阴性预测值为 82.1%。

欧米诺诺检查发现 91 名患者检查结果异常,其中 90 名患者 NCS 检查结果也是异常,只有 1 名患者 NCS 检查结果为正常,诊断青贴对异常 NCS 的敏感性为 97.8%,特异性为 96.4%,阳性预测值为 98.9%,阴性预测值为 93.1%。

NCS 检查结果异常的患者中 (n=92), 神经传导损害主因为感觉神经的为 62 人,运动神经的为 30 人。欧米诺诺测试对前者的异常数为 61 (98.4%), 后者为 29 人 (96.7%)。欧米诺诺检测显示,两种条件下泌汗神经损伤没有明显差异 (P=NS)。

78 名患者被确诊有临床神经病变 (37 名男性, 41 名女性; 65%)。78 名 (100%) 确诊临床神经病变的患者其欧米诺诺检测结果为异常, 13 名没有确诊临床神经病变的患者欧米诺诺检测结果也为异常 (31%) (表 1)。欧米诺诺对确诊临床神经病变的敏感性为 100%, 特异性为 69%。阳性预测值为 85.7%, 阴性预测值为 100%。

接受神经病变情况检查 (有或没有临床神经病变, 有或没有确诊临床神经病变), NCS 检查 (正常或异常的 NCS 分数) 的患者, 以及健康对照组的对象的欧米诺诺测试颜色变化时间如表 2 所示。结果显示不同组别之间差异显著。

有临床神经病变的患者, 欧米诺诺检查在 40 名男性中, 38 名男性异常, 43 名女性中, 41 名显示异常。男性特异性为 66.7%, 女性特异性为 68.4%。男性和女性的阳性预测值分别为 86.4% 和 87.2%。阴性预测值分别为 85.7% 和 86.7%。在确诊临床神经病变的患者中, 欧米诺诺检查在 37 名男性中, 37 名均为异常, 41 名女性中, 41 名均为异常, 其敏感性均为 100, 特异性分别为 71.4% 和 66.7%。阳性预测值分别为 86% 和 85.4%。阴性预测值均为 100%。

NCS 检查异常的患者中, 欧米诺诺青贴颜色完全变化时间和严重神经传导损害有显著差异 ($p=0.1$)。事实上, 青贴颜色变化时间在严重神经传导损害患者 (1983 ± 386 秒) 中比中度神经损害患者的时间 (892 ± 179) 显著要长。

4、讨论

本研究显示欧米诺诺青贴对诊断神经病变有很高的敏感性 (95.2%), 特异性低一点 (67.6%)。这些结果和此前的研究一致 (Marinou et al., 2005; Papanas, Papatheodorou, Christakidis, et al., 2005; Zick et al., 2003)。研究认为欧米诺诺的特异性不可能更高, 因为该测试可以对相当第一部分临床检查正常的患者诊断出神经病变 (Papanas, Papatheodorou, Christakidis, et al., 2005)。这个情况在本研究也出现了, 32.4% 的没有临床神经病变的病人被欧米诺诺诊断异常。欧米诺诺对一些一般临床诊断正常的病人检测发现神经病变的原因是该测试是评估泌汗功能的 Papanas, Papatheodorou, Christakidis, et al., 2005)。事实上, 有一些研究证明在一些糖尿病患者中泌汗功能失调可能会发生在糖尿病早期, 因此, 一些临床诊断正常的患者的欧米诺诺检查结果为异常 (Braune & Horter, 2006)。

注: 此文已发表在国际糖尿病杂志 *Journal of Diabetes and Its Complications* 21(2007)353-358

Caccia et al., 1991; Hoeldtke et al., 2001; Kennedy & Navarro, 1989; Shimada et al., 2001)。由于泌汗功能失调是由小纤维神经调节的 (Abdel-Rahman, Collins, Cowen, & Rustin, 1992; Low, 2004)，这个论题经过近来发表的一个病理学研究得到充实，研究显示小神经纤维损伤可能在糖尿病患者早期临床检查正常的时候会出现 (Malic et al., 2005) 或者在患者由糖耐量受损的时候会更早发生 (Sumner, Sheth, Griffin, Cornblath, & Polydefkis, 2003)。

NCS 发现 37.8% 的没有临床症状的患者有神经病变。这个情况很正常，因为 NCS 本身就可以进行亚临床神经病变的早期诊断 (Krarup, 2003; Olaleye et al., 2001; Rota et al., 2005)。最终，NCS 对临床神经病变的特异性为 62.1%，和欧米诺相似。正如所料，NCS 对临床神经病变的敏感性很高，和 Valk et al. (1992) 的发现一致。有趣的是，NCS 的敏感性、特异性和预测值均和欧米诺检测相当。

有神经传导损伤的患者比神经生理检查正常的患者欧米诺检查异常的几率更高。更重要的是，欧米诺检测对 NCS 异常的敏感性和特异性都相当高 (97.8% 和 96.4%)。尽管欧米诺膏贴是评估泌汗功能 (Manes et al., 2004; Papanas papatheodorou, Christakidis, et al., 2005; Zick et al., 2003)，NCS 是测试大纤维神经功能的工具 (Krarup, 2003; Olaleye et al., 2001)，欧米诺诊断膏贴对所有 NCS 异常的病人检测，除了 2 个病人之外，其它均检测出异常。由此推断，糖尿病神经病变包括了大纤维和小纤维神经病变 (Duby, Cambell, Setter, White, & Rasmussen, 2004; Sima, 2003)。因此，欧米诺对 NCS 的敏感性和特异性比对临床神经病变要高。这也许归因于欧米诺和 NCS 比一般临床检查更加客观，因为一般临床检查需要病人合作。从更实际方面说，经过欧米诺诊断膏贴和 NCS 比较，可以确认在诊断糖尿病神经病变方面是有效的。因此，有可能欧米诺用来检测亚临床神经病变有一定的效用。此外，研究该诊断膏贴是否可以作为患者发生足部并发症的风险评估工具也是有意思的课题 (Carrington et al., 2002)。

大部分 NCS 异常的病人 (67.4%) 主因是感觉神经损伤 (Pastore, Izura, Geijo-Barrientos, & Domingues, 1999; Rota et al., 2003; Valk Et al., 1992)。NCS 异常的主因是感觉神经损伤或运动神经损伤之间欧米诺诊断均为异常，无明显差异。这可能由于很少 NCS 损伤的患者欧米诺检查结果为异常的几率很高。事实上，NCS 损伤的患者，不管是感觉神经损伤为主还是运动神经损伤为主，欧米诺检查结果为异常的几率都很高 (分别为 98.4% 和 96.7%)。从这点看，欧米诺在分辨感觉神经损伤和运动神经损伤方面并不起作用。

此外，根据圣安东尼奥宣言，神经病变的诊断应该包含多种方法，同时进行临床检查和 NCS 的检查为神经病变诊断提供了更有利的支持 (American Diabetes Association & American Academy of Neurology, 1988)。临床检查异常和 NCS 异常共同出现则被定义为“确诊临床神经病变”，这是个从糖尿病控制和并发症临床测试组借用的词语 (1995)。欧米诺对

注：此文已发表在国际糖尿病杂志 *Journal of Diabetes and Its Complications* 21(2007)353-358

确诊临床神经病变的敏感性很高(100%),其特异性则和对临床神经病变的相似。这些发现肯定了诊断膏贴在诊断神经病变方面的有效性。

对不同性别的分析显示诊断膏贴对临床神经病变的敏感性和特异性在男性和女性中均相似。在确诊临床神经病变患者中也一样。因此,该诊断膏贴在诊断男性和女性之间的结果没有明显差异。这些新发现表明,诊断膏贴不因男女性之间可能有的细微的皮肤差异而不同,从而肯定了诊断膏贴作为诊断工具的作用。

有临床神经病变的患者,使用欧米诺测试颜色变化时间明显高于没有临床神经病变患者。这个结果和之前的研究发现一致(Papanas, Papatheodorou, Christadidis, et al., et al., 2003)。对确诊临床神经病变患者和无确诊神经病变患者也有同样发现。此外还发现,膏贴颜色完全变化时间NCS异常的患者明显高于NCS正常的患者。因此,膏贴颜色变化时间长短不禁和临床神经病变相关,还和神经生理学神经病变相关。

我们之前报告了膏贴颜色完全变化时间和临床神经病变严重性的关系(Papanas, Papatheodorou, Christadidis, et al., 2005)。现在的研究延伸到这个时间长短和神经传导损伤之间的关系。严重神经传导损害的患者,膏贴颜色变化时间要比中度神经传导损伤的患者要长。因此,膏贴颜色完全变化是神经传导损害严重性的一个指数。

我们关于临床时间方面的发现和启示如下:诊断膏贴可以作为高敏感性工具用于诊断临床神经病变和神经生理学神经病变。诊断膏贴在诊断糖尿病神经病变方面有着和NCS相当的有效性。但是,目前还没有证据可以证明诊断膏贴足以替代NCS,需要更大样本的糖尿病人群的研究取得更好的结果。

总之,欧米诺新型诊断膏贴不仅对临床神经病变,而且对神经生理学神经病变具有很高的敏感性。诊断临床神经病变的特异性一般高,而诊断神经生理学的特异性就很高。此外,诊断膏贴在诊断糖尿病神经病变方面有着和NCS相当的有效性。最后,诊断膏贴颜色变化时间和神经传导损伤严重性相关。这些结果为欧米诺膏贴在早期诊断神经病变的应用提供了临床数据。因此,研究证明该新型膏贴在判断患者是否有发生足部并发症风险方面有一定意义。

0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 见表1~2。

表1 2组患者疗效比较

	n	完全缓解	基本缓解	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	28	14	6	4	4	85.71 [*]
对照组	28	2	6	8	12	57.14

注:与对照组比较,^{*}P<0.05

表2 2组治疗前后尿蛋白量及血清肌酐结果比较

	n	时间	尿蛋白量(g/24h)	Ser(μmol/L)
治疗组	28	治疗前	2.20±1.18	82.10±23.21
		治疗后	1.08±1.01 ^{ab}	79.26±21.30
对照组	28	治疗前	2.28±1.20	86.62±20.20
		治疗后	1.60±1.44 [*]	84.30±14.45

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05,^bP<0.01;与对照组治疗后比较,^{*}P<0.05

2.2 不良反应比较 雷公藤多甙服用后出现腹部不适3例,全身不适2例,月经紊乱2例,但均能耐受并全部完成疗程,无一例肝肾功能损害者。对照组未发现明显不良反应。

4 讨论

慢性肾炎是由多种病因引起的原发性肾小球疾病,主要发病机理是免疫系统功能异常导致肾小球免疫性损伤^[1],体液免疫及细胞免疫参与其中。传统学说认为循环免疫复合物或原位免疫复合物沉积肾小球,激活T淋巴细胞和单核-巨噬细胞等免疫细胞及其产生各种细胞因子,如白细胞介素1、2、6、8,细胞粘附分子等重要炎症介质,导致及加重肾小球损伤。此外,肾小球肾炎时肾组织中浸润的炎症细胞可产生大量的氧自由基,肾小球系膜细胞受到免疫复合物刺激也可产生活性氧,且许多患者抗氧化能力低下,而氧自由基可直接损伤或通过膜脂质过氧化反应破坏肾小球基膜、上皮细胞。另外,因慢性肾炎病程长,在临床上多有高凝状态,血小板发生凝聚,与纤维蛋白交织成血栓,加重肾脏的损伤。慢性肾炎是导致终末期肾脏病的常见原因,尿蛋白

既是上述原因所致肾脏损害的指征,同时又反过来加重肾脏的损害,加快慢性肾脏病的进展。因此,减少尿蛋白的排泄是防治慢性肾炎进展的关键。

雷公藤为卫矛科植物,民间用于清热、解毒、消炎、消肿和杀虫等。雷公藤多甙是雷公藤的提取物,也是雷公藤的主要成份,它使雷公藤的效应增加,毒副作用明显减少,目前广泛用于各种肾小球肾炎的治疗,尤其是用于慢性肾炎疗效明显。雷公藤多甙是一种免疫抑制剂,它对体液免疫和细胞免疫都有抑制作用^[2],能抑制多种细胞因子的产生(如白介素-2等),抑制免疫复合物在肾小球内沉积,减轻肾小球炎症,恢复肾小球滤过膜的电荷屏障,改善肾小球滤过膜的通透性,诱导T淋巴细胞的凋亡,并能清除氧自由基,阻断脂质过氧化反应,抑制系膜细胞增生,从而起到减少尿蛋白、利尿的作用。维生素E又称“生育酚”,它是脂族抗氧化剂和自由基清除剂,能降低体内脂质过氧化水平,抑制血小板黏附,可终止氧化应激的链式反应^[3]。潘生丁能抗血小板聚集^[4],减少肾血栓形成,改善微循环并阻断免疫复合物的沉积,具有清除尿蛋白和利尿的功能。因此,作者使用雷公藤多甙和维生素E联合潘生丁治疗慢性肾炎,是针对慢性肾炎发病致病的多种环节予以治疗,三药协同相加作用,取得较好的临床疗效,尤其是尿蛋白明显减少,保护了肾功能,且不良反应较少,值得临床进一步观察与探讨。

参考文献

- [1] 陈耀珠,主编.内科学.第3版.北京:人民卫生出版社,1990,160
- [2] 陈耀珠,主编.实用内科学.第11版.北京:人民卫生出版社,2001,1986
- [3] 黄庆治.雷公藤多甙应用于肾脏病治疗的一些体会.肾脏病与透析肾移植杂志,2003,12(3):248
- [4] 杨忠实,朱珠.维生素E临床应用再评价.中国药杂志,2003,38(3):222
- [5] 赵梅.双嘧达莫临床应用概述.中外健康文摘.医药卫生版,2008,5(6):693

(收稿日期 2009-04-20)

50例2型糖尿病欧米诺贴膏与周围神经传导速度检查的对比分析

刘建英 陈国兰 杨 敏 阳 玲 许文珍 李霞霞 徐积凡

[摘要] 目的 观察欧米诺贴膏对2型糖尿病早期神经病变的诊断价值。方法 用欧米诺贴膏和周围神经传导速度检查50例无周围神经病变症状的2型糖尿病患者,比较两种方法结果的差异。结果 周围神经传导:50例患者中单纯SCV异常5例,单纯

万方数据

MCV 异常 2 例, SCV 和 MCV 均异常 9 例, SCV 和 MCV 均正常 34 例。欧米诺诺膏变色情况: 双侧完全变色 12 例, 双侧未完全变色 29 例, 仅单侧变色 9 例。 χ^2 检验, $P < 0.05$ 。结论 糖尿病自主神经病变可能发生在感觉神经病变之前。欧米诺诺膏能够更早期的发现糖尿病神经病变。

[关键词] 欧米诺诺膏; 2 型糖尿病; 周围神经病变; 神经传导速度

[中图分类号] R587.1

糖尿病性神经病变是糖尿病的主要慢性并发症之一, 患病率可达 90%, 神经系统任何部位都可累及, 以周围神经病变最为常见。糖尿病足病主要由周围神经病变引起, 且与大小微血管、肌腱、骨髓病变、局部感染及其它诱发因素有关。为探讨早期发现糖尿病周围神经病变的方法, 我院于 2006 年 5 月~2007 年 12 月观察对比了住院 2 型糖尿病患者的欧米诺诺膏与周围神经传导速度检查的差异, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2006 年 5 月~2007 年 12 月在我院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 50 例, 均符合 WHO1999 年 2 型糖尿病诊断标准, 男 35 例, 女 15 例; 年龄 18~70 岁, 平均 54 岁。糖尿病病程 2 个月~6 年, 合并视网膜病变者 2 例, 早期肾病 3 例, 高血压病 15 例, 高脂血症 20 例及脂肪肝 6 例。入选标准: (1) 无糖尿病神经病变症状; (2) 浅感觉检查 (10g 尼龙丝触觉、大头针痛觉、水杯法温度觉) 结果正常; (3) 患者无外周动脉闭塞、脑血管病史、腰椎病史、末梢神经炎、酗酒、甲状腺疾病和已知的过敏性和湿疹性的皮肤病。

1.2 研究方法 入组前做 10g 尼龙丝触觉、大头针痛觉、水杯法温度觉检查, 结果均正常者测血糖、血脂、胰岛素、HbA_{1c}、肝肾功能、尿白蛋白、眼底检查和胸片、心电图。待血糖控制基本正常后 (空腹血糖 ≤ 6.5 mmol/L, 餐后 2h 血糖 ≤ 8.0 mmol/L) 进行欧米诺诺膏与感觉或运动神经传导速度检查。

1.2.1 欧米诺诺膏标准 10min 内颜色未发生完全变化为阳性。具体检查方法: 所有受试者除去鞋袜平卧病床, 5min 后将欧米诺诺膏贴于双侧胫骨头 I/II 部位。在标准比色下, 观测其开始变色和完全由蓝色变为粉红色所需时间 (单位: s)。

1.2.2 周围神经传导速度检查方法 采用丹麦维迪公司生产的 Keypoint-4 标准型 4 通道肌电图/诱发电位仪, 常规检查感觉神经传导速度与波幅 (sensory nerve conduction, SCV) 和运动神经传导速度与波幅

(motor nerve conduction, MCV), 检测时的室温为 20~25°C, 刺激强度为 3~50mV, 分别测定每个病人下肢的胫神经、腓总神经、上肢尺神经、正中神经。有一种神经 SCV 或 MCV 减慢者为异常 (阳性)。

2 结果

2.1 周围神经传导 50 例患者中单纯 SCV 异常 5 例, 单纯 MCV 异常 2 例, SCV 和 MCV 均异常 9 例, SCV 和 MCV 均正常 34 例。

2.2 欧米诺诺膏变色情况 双侧完全变色 12 例, 双侧未完全变色 29 例, 仅单侧变色 9 例。

2.3 两种检测方法的比较 在 34 例周围神经传导正常者中有 29 例欧米诺诺膏变色异常, 异常率达 85.3%; 在 16 例周围神经传导异常者中有 3 例欧米诺诺膏变色正常, 13 例异常。行配对四格表资料的 χ^2 检验, $P < 0.05$ 。

3 讨论

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是一种主要由高血糖导致的周围神经病变, 是糖尿病常见的慢性并发症, 发病率高达 60~90%^[1]。目前大多数认为 DPN 的病因是由多种因素所致, 主要包括代谢异常机制、微血管病变、免疫异常机制、氧化应激、神经营养因子缺乏等。

糖尿病对周围神经和中枢神经均可造成损害, 以周围神经损害多见, 常首先累及感觉神经元, 神经纤维发生节段性髓鞘脱失, 严重时伴有轴索变性。多见于四肢远端, 特别是下肢神经最先受累, 一般包括多发性神经病和单神经病。

慢性糖尿病周围神经病变常常是一个隐匿的、渐进的过程。其病理的严重性与症状的出现及其严重程度往往不一致。据报道约 2/3 的糖尿病患者有不同程度的神经病变, 但其中有症状的仅占 20%^[2]。而周围神经病变是糖尿病致残的主要因素之一, 如果能早期发现糖尿病周围神经病变, 及时给与积极的血糖控制, 必要的足部护理, 就能避免发生足部溃疡、坏疽、截肢等严重后果。且对那些高危糖尿病神经病变患者, 运用合适的干预办法可以使溃疡的发

作者单位: 330006 南昌, 南昌大学第一附属医院内分泌科 (苏建高, 许文强, 李宝霞, 徐积凡);

南昌大学医学院研究生 (陈国兰, 阮青, 刘玲)

万方数据

生降低60%,截肢的发生率降低85%^[9]。

神经传导速度检查可以评估周围神经传递电信号的能力,如果神经的髓鞘、朗飞结、轴索出现病理改变,神经传导速度检查就会出现异常。其测量结果可以反映糖尿病周围神经病变是否存在及其分布和严重性。但只能反应有髓鞘的大神经纤维的功能状态,对鉴别小神经纤维和脱髓鞘的神经纤维病变不敏感。

目前有报道,神经电生理检查中的SCV测定是早期诊断糖尿病并发周围神经病变的敏感指标,可以发现亚临床期的周围神经病变^[8]。葛武琼^[10]的研究也发现糖尿病周围神经病以腓肠神经SCV变化最显著,在临床症状出现前已有其SCV的改变。

欧米诺(neuropad)贴膏是德国 Miro Verbandstoffe 公司于2003年研发的,其原理是二价钴盐遇水后由蓝色变为粉红色。利用这一特性,欧米诺贴膏可贴在病人足底的第一和第二趾骨之间来检测自主(即植物)神经控制足底分泌的汗液量,正常人该部位在10min内分泌的汗液可以与neuropad的钴盐全部反应,颜色由蓝色变为粉红,而颜色的改变超过10min则提示汗液分泌不足。由此可以反映糖尿病患者足部与汗液分泌功能有关的自主神经是否正常。neuropad膏贴的量化特点可用于评估周围神经病变严重程度。

本组50例2型糖尿病患者均无周围神经病变

症状,神经系统体检未发现异常,但周围神经传导速度检查单纯SCV异常5例,MCV异常2例,SCV和MCV均异常者9例,检查异常率达32%。这提示周围神经传导速度检查可以早期发现糖尿病周围神经病变。而在欧米诺贴膏检查中,50例患者变色时间异常者29例,异常率为58%。在34例周围神经传导速度正常者中,欧米诺贴膏双侧完全变色仅5例,未完全变色29例(双侧25例,单侧4例),异常率达85.3%。本研究提示欧米诺贴膏较周围神经传导速度检查能够更早的发现糖尿病周围神经病变。且欧米诺贴膏检查具有方便、快速、无痛、无污染、无需患者配合等特点,可用于早期发现糖尿病周围神经病变。

参考文献

- [1] Bril V, Wern MR, Greene DA, et al. Single-fiber electromyography in diabetic peripheral polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 1996; 19(1): 2.
- [2] Dyck PJ, Kozak KM, Litchy WJ, et al. The prevalence by stage severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester diabetic neuropathy study. *Neurology*, 1993; 43: 817.
- [3] Bril V. Current treatment of diabetic neuropathy. *Can J Diabetes Care*, 2002; 24(Suppl 2): 67.
- [4] 王德珍. 末梢神经炎的糖尿病神经电生理研究. 临床医药, 1999(6): 43.
- [5] 葛武琼. 神经传导速度测定在糖尿病末梢神经损害中的诊断价值研究. 江西医药, 2009; 44(4): 342.

(收稿日期 2009-10-10)

胞二磷胆碱联合灯盏花素治疗脑梗死的临床效果分析

李丽华

[摘要] 目的 比较胞二磷胆碱注射液联合灯盏花素与单纯灯盏花素注射液治疗脑梗死的临床疗效。方法 将60例人做治疗的脑梗死患者随机分为两组, 治疗组30例, 用胞二磷胆碱0.75g联合灯盏花素75mg静脉点滴给药, 对照组用灯盏花素75mg静滴。两组均为15d一疗程, 同时配以常规治疗(控制血压、降颅压及对症支持治疗的辅助用药)。结果 治疗组和对组有效率分别为90%和66.7%, 两组比较有显著性差异($P<0.05$)。结论 胞二磷胆碱联合灯盏花素治疗脑梗死优于单纯灯盏花素。

[关键词] 胞二磷胆碱; 灯盏花素; 脑梗死

[中图分类号] R743.33

近年来随着改善脑代谢药物的开发, 发现其在临床上联合活血化瘀药物治疗脑梗死有一定疗效。2007年1月~2008年12月我科采用胞二磷胆碱联合灯盏花素治疗脑梗死患者取得满意效果, 现报道如下:

作者单位: 330024 南昌, 江西省南昌三三四医院

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取2007年1月~2008年12月均在发病后12h内在我科住院治疗的脑梗死60例, 诊断符合中华医学会第4届全国脑血管病会议制定的诊断标准。并经头颅CT或MRI等相关检查证实。随机分为二组, 治疗组30例, 男19例, 女11

万方数据

• 糖尿病并发症/糖尿病足病 •

汉族 2 型糖尿病人群中新型足贴欧米诺与
振动感觉阈值检查相关性研究

鹿斌 杨志红 王琳 龚伟 杨震 闻杰 杨叶虹 朱培星 胡仁明

【摘要】目的 探讨汉族 2 型糖尿病(T2DM)人群中新型足贴欧米诺(Neuropad)与振动感觉阈值(VPT)检查的相关情况。**方法** 对 482 例 T2DM 患者进行欧米诺和 VPT 检查,采用 Spearman 相关分析欧米诺与 VPT 的相关性。**结果** (1)高风险 VPT 组年龄、DM 病程、SBP、Cr 均高于非高风险 VPT 组,HDL-C 低于非高风险 VPT 组;(2)高风险 VPT 组的独立危险因素为年龄和 FPG;(3)双侧足部欧米诺检查显示双侧开始变色时间及完全变色时间之间均显著相关(P 均 <0.01);(4) VPT 与左侧开始变色时间、左侧完全变色时间、右侧开始变色时间及右侧完全变色时间均显著相关。**结论** 新型足贴欧米诺可能作为筛查糖尿病外周神经病变的有效工具。

【关键词】 糖尿病;2 型;欧米诺;振动感觉阈值检查

doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2010.07.011

Correlation study between the new indicator test (Neuropad) and vibration perception thresholds test in Chinese Han patients diagnosed as type 2 diabetes LU Bin, YANG Zhi-hong, WANG Mei, et al. Department of Endocrinology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China Corresponding author: HU Ren-ming, E-mail: renminghu@fudan.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the correlation between the commercially available Neuropad test and vibration perception thresholds (VPT) test in the Chinese Han patients diagnosed as type 2 diabetes. **Methods** Both Neuropad test and VPT test were completed in 482 Chinese patients diagnosed as type 2 diabetes aged over 30 years. Body mass measurements, resting blood pressure, fasting blood measures were also investigated. The relationship between Neuropad test and VPT test was evaluated.

Results (1) Age, duration of diabetes, systolic blood pressure and serum creatinine were significantly higher in high-risk VPT subgroup than in non-high-risk VPT subgroup. HDL-C was lower in high-risk VPT subgroup than in non-high-risk VPT subgroup. (2) High-risk VPT was significantly associated with older age($\beta=0.058$, OR=1.060, CI=1.036-1.085, $P<0.001$) and fasting plasma glucose($\beta=0.080$, OR=1.083, CI=1.002-1.171, $P=0.045$) by logistic regression analysis. (3) All Neuropad tests in left foot were significantly correlated with those in right foot ($P<0.01$). (4) VPT test was significantly correlated with all Neuropad tests, including time to initial color change of the test in left foot ($r=0.193$, $P<0.01$), time to complete color change of the test in left foot ($r=0.103$, $P=0.039$), time to initial color change of the test in right foot ($r=0.207$, $P<0.01$) and time to complete color change of the test in right foot ($r=0.157$, $P<0.01$). **Conclusions** The Neuropad test might be a simple indicator for screening patients with diabetic neuropathy.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Neuropad; Vibration perception thresholds test

基金项目:上海市科学技术委员会重大项目(04419504);国家自然科学基金重点项目(30230280);上海市卫生局青年基金(2006Y6);复旦大学青年科学基金(08FQ37);复旦大学附属华山医院青年基金(Y165)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院内分泌科,复旦大学上海医学院内科学系,复旦大学内分泌糖尿病研究所

通讯作者:胡仁明, E-mail: renminghu@fudan.edu.cn

万方数据

糖尿病周围神经病变(DPN)是最常见的糖尿病慢性并发症之一,也是导致糖尿病足溃疡的重要原因。神经传导速度检查对神经病变的诊断极具帮助价值,但一般不能作为筛查神经病变的常规检查项目^[1]。临床 DPN 的诊断主要依据临床症状检查。近年振动感觉阈值(VPT)检查已逐渐被广泛接受和采用,适合大人群的筛查及感觉改变的纵向研究^[2]。本研究已在较大样本汉族 T2DM 人群中进行了 VPT 检查。新型足贴欧米诺(Neuropad)通过检测患者汗腺分泌功能来判断神经病变情况,并且该足贴检查和神经病变程度显著相关^[3-4]。本研究通过分析汉族 T2DM 人群新型足贴欧米诺和 VPT 相关性,初步探讨欧米诺诊断 DPN 的效力。

对象与方法

一、研究对象

2004 年以居委会为抽样单位,采用随机整群抽样原则,调查上海市中心城区 2 个街道 20 个居委会所有 30 岁以上已诊断为 T2DM 的患者 1 039 例,2006 年对该人群进行了回访,对其中 482 例(男 181 例,女 301 例),年龄(66±11)岁,糖尿病病程(8±7)年,进行了新型足贴欧米诺和 VPT 检查。所有被调查者均签署知情同意书。

二、研究方法

1. 问卷填写:明确年龄、性别、病程、吸烟史、饮酒史,检测血压、身高、体重、腰围,计算 BMI。

2. 实验室检查:尿酸酶-Trinder 法测定血尿酸(UA),肌氨酸氧化酶法测定 Cr,紫外-GLDH 法测定 BUN(均用上海科华东菱诊断用品公司试剂),葡萄糖氧化酶法(GOX0560)测定 FPG,CHOD-PAP 法(CHCO560)测 TC,GPO-PAP 法(TGP0560)测

TG(上海景源医疗器械公司),IRC 法(21200AMZ00404000, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd)测 HDL-C。以上生化检查均在日立 7600-020 自动分析仪上完成。

3. 辅助检查:VPT 采用生物感觉定量测试仪(Biothesiometer,英国 Huntleigh 公司)。测试部位为双足趾末关节背面,逐渐增大电流强度与振动振幅,至被检者能感知时读出伏特数(0~50V,精确至 0.1),数值越大说明振动感觉阈值越高。测试 3 次取平均值。新型足贴欧米诺(德高 GmbH 公司)采用汗印法,受试者除去鞋袜平卧病床,5min 后贴于双侧胫骨头 1/2 处避开胫脉)进行检测。

三、诊断标准

1. VPT:0~15V 为低风险,16~25V 为中度风险,>25V 为高风险。本研究采用 25V 作为 VPT 的诊断切点。

2. 新型足贴欧米诺:记录足贴由蓝色开始变为粉红色所需时间(s),足贴完全由蓝色变为粉红色所需的时间(s)。

四、统计学分析

用 SPSS11.0 统计软件,数据用 $\bar{x} \pm s$ 或百分比表示,计量资料用方差分析或非参数统计(Mann-Whitney 检验),计数资料用 χ^2 检验,Spearman 相关分析欧米诺与 VPT 相关性。

结果

一、两组一般资料比较(表 1)

高风险 VPT 组年龄、糖尿病病程、SBP、Cr 均高于非高风险 VPT 组,HDL-C 低于非高风险 VPT 组,两组间差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。

表 1 两类 VPT 组的临床特征比较($\bar{x} \pm s, M$)
Tab 1 Comparison of clinical characteristics between two VPT(Vibration perception thresholds) groups($\bar{x} \pm s, M$)

组别	例数	年龄(岁)	病程(年)	WC	SBP	DBP	BUN	Cr	UA	HDL-C
Group	n	Age(yr)	Duration(yr)	(cm)	(mmHg)	(mmHg)	(mmol/L)	(μ mol/L)	(μ mol/L)	(mmol/L)
HVPT	291	68.5±10.7*	8.8±7.9*	85.5±8.4	143.0±16.4*	86.2±9.8	6.3±1.8	69.7±23.2*	316.9±74.8	1.3±0.3*
non-HVPT	191	62.7±9.9	6.9±5.5	84.2±9.0	138.3±16.9	85.4±9.9	6.1±4.5	63.4±16.0	308.0±74.7	1.4±0.4
组别	FG	TC	LDL-C	FPG	sKCC in LFNp	sKCC in RFNp	sKCC in LFNp	sKCC in RFNp	sKCC in LFNp	sKCC in RFNp
Group	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)
HVPT	1.8±1.4	5.2±1.0	3.1±0.3	8.2±2.9	210*	1200*	225*	1200*		
non-HVPT	1.7±1.4	5.2±0.3	3.1±0.7	7.9±2.8	144	1055	191	960		

M:中位数 Median;HVPT:高风险 VPT 组 High risk VPT;sKCC in LFNp:左足贴开始变色时间 The time(s) to initial color change in left foot Neuropad;sKCC in RFNp:右足贴开始变色时间 The time(s) to initial color change in right foot Neuropad;sKCC in LFNp:左足贴完全变色时间 The time(s) to complete color change in left foot Neuropad;sKCC in RFNp:右足贴完全变色时间 The time(s) to complete color change in right foot Neuropad;与 non-HVPT 组比较 vs non-HVPT. * $P<0.01$, * $P<0.05$

万方数据

二、VPT 的 Logistic 回归分析

以 VPT 是否存在高风险为因变量,年龄、性别、SEF、DEX、FPG、TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 为自变量,多元回归分析显示 VPT 的独立危险因素为年龄($\beta=0.058$, $OR=1.060$, $CI=1.036\sim1.085$, $P<0.01$)和 FPG($\beta=0.080$, $OR=1.083$, $CI=1.002\sim1.171$, $P<0.05$)。

三、新型足贴欧米诺两侧足部测定的相关性

左右侧足贴开始变色时间及完全变色时间之间均显著相关(P 均 <0.01) (表 2)。

表 2 新型足贴欧米诺两侧足部测定的相关性 [$r(P)$]

Tab 2 Correlation analysis among Neuropad tests in both feet [$r(P)$]			
	CCC in LFP	CCC in RFP	CCC in RFP
CCC in LFP	—	0.628(<0.01)	0.604(<0.01)
CCC in RFP	0.628(<0.01)	—	0.565(<0.01)
CCC in RFP	0.581(<0.01)	0.590(<0.01)	—
CCC in RFP	0.504(<0.01)	0.580(<0.01)	0.586(<0.01)

See all the full names in above table in table 1

四、VPT 和新型足贴欧米诺的相关性

Spearman 相关分析显示, VPT 与左侧足贴开始变色时间($r=0.193$, $P<0.01$)、左侧足贴完全变色时间($r=0.103$, $P=0.039$)、右侧足贴开始变色时间($r=0.207$, $P<0.01$)及右侧足贴完全变色时间($r=0.157$, $P<0.01$)间均显著相关。

讨论

DPN 是糖尿病患者并发足溃疡的主要原因之一,早期筛查对预防足溃疡的发生具有重要意义。临床上对 DPN 的诊断多采用 10g 单纤维尼龙丝、痛觉、温度觉和 128M 音叉振动觉检查及神经电生理检测等方法。近年来,一些新的检测方法如 VPT 等感觉定量测定(QST)等也已应用于临床。

振动感觉的传导通路是从有髓大神经纤维(α 、 β 纤维)分布在真皮下的感觉神经末梢环层小体开始,达到脊髓后,感觉信号由脊髓后束通路传递到丘脑后,最后到达大脑皮层。当振动感觉信号传到丘脑水平时,即能被人体感知。环层小体感知振动的频率范围为 60~600 Hz,当感觉神经损伤时,该部位所能感知的振动水平就会上升,人体某个部位所能感知的最小振动水平就称之为 VPT。它能提供患者的神经系统病变程度信息。当前研究认为 VPT 是一种客观、可靠的检查方法,比 128M 音叉检查更加准确,已逐渐被广泛接受和采用。VPT 检查尤其

适合大人群的筛查及感觉改变的纵向研究,原因是它简便、无创、重复性好、患者顺应性好;特别是可将不同检查者、不同设备对检查结果的影响控制在可以接受的范围。在神经病变的诊断上,VPT 检查的敏感性是其他依赖临床症状、体征方法的 2 倍;同时较尼龙单纤维检查的敏感性高 92%^[3]。

与诸多研究结果相似,本研究显示 VPT 的检查结果与年龄呈明显相关。从物理学角度,随着年龄增长,环层小体相应变小且不规则,呈退行性改变,神经出现髓鞘或纤维减少、消失等现象。此外,VPT 与 FPG 明显相关,提示高血糖是 DPN 独立的危险因素,积极控制血糖对防治 DPN 有重要意义。

欧米诺是一种新型的检测汗神经功能的诊断器械,利用的是汗液与膏贴内化学成分结合后发生变色反应的原理,具有快速简便的特点,可作为自我鉴定有无 DPN 的有效手段^[4]。研究显示在临床检查未发现神经病变的患者中,欧米诺检查异常者占 32.4%^[5],提示汗神经功能异常为较早期表现,可反映小纤维损伤,而小纤维损伤可以在临床检查正常者中出现,甚至在糖尿病前期人群中出现。VPT 检查反映大纤维损伤,而小纤维损伤较较大纤维损伤发生得早,故可能欧米诺检查较 VPT 检查更敏感。因目前尚没有欧米诺汉族人群正常参考值,故本研究未比较欧米诺与 VPT 的异常百分比情况,仅对欧米诺与 VPT 进行了相关研究,结果显示欧米诺和 VPT 明显相关,所以欧米诺有可能成为较好的筛查 DPN 的工具。

参考文献

- [1] Boulton AJ, Vinik AI, Arcaro JC, et al. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:958-962.
- [2] Miranda-Palao U, Somojai JM, Bowker JH, Tsvakoli M, et al. A comparison of the monofilament with other testing modalities for foot ulcer susceptibility. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70:8-12.
- [3] Quattrini C, Jozwicki M, Tsvakoli M, et al. The Neuropad test, a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2008;51:1049-1050.
- [4] Papapan N, Giannakou G, Papathodorou K, et al. Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study. *J Diabetes Complications*. 2007;21:353-358.
- [5] Chellappa-Hemmi F, Zerk N, Khemichan H, et al. Expression of small fibers for testing diabetic neuropathies. *Joint Bone Spine*. 2005;72:412-415.
- [6] Tentoloumis N, Arhizidis V, Marinou K, et al. Evaluation of the self-administered indicator plaster neuropad for the diagnosis of neuropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:216-227.

(收稿日期:2008-11-03)

(本文编辑:王芳)

(译件)

本文发表在 Exp Clin Endocrinol Diabetes.2008 Feb;116(2):135-8. Epub 2007 Dec 20.

2 型糖尿病患者周围神经病变的诊断中 泌汗功能检测方法欧米诺指示剂与震动感觉阈值和临床检测的对比

Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotis C, Christakidis D, Maltezos E.

Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis, Dragana, Alexandroupolis, Greece. papanasnikos@yahoo.gr

摘要

周围神经病变是糖尿病足部溃疡发病的主要原因和病理的基本因素。本研究的目的是在二型糖尿病患者的周围神经病变诊断中，把检测泌汗功能的欧米诺和震动感觉阈值（VPT）和临床检查进行对比。本研究包括 154 名 2 型糖尿病患者（其中 76 名男性），平均年龄 64.3±7.3 岁，平均病程 12.8±4.3 年。神经病变通过神经病变障碍分数（NDS）进行临床诊断。使用 neurothesiometer 电子仪表进行震动感觉阈值检查，数值 > 25 伏特视为异常。泌汗功能通过欧米诺指示剂检测。指示剂对神经病变的敏感性和特异性分别为 97.8% 和 67.2%。VPT 对神经病变的敏感性和特异性分别为 78.9% 和 85.9%。指示剂颜色变化时间和 VPT 之间显示出显著相关性($r=0.889$, $p<0.001$)。结论：欧米诺指示剂和 VPT 对神经病变的敏感性很高，其中指示剂的敏感性比 VPT 高，而 VPT 的特异性比指示剂高。指示剂颜色完全变化时间和 VPT 呈阳性相关。因此，指示剂似乎可作为 2 型糖尿病患者神经病变诊断的有效工具，特别适用于筛查和自我检测。指示剂颜色完全变化时间和 VPT 的相关性很有意思，值得进行前瞻性研究。

(译件)

本文发表在《糖尿病医学》Volume 26, Issue 7, pages 686-692, July 2009

欧米诺作为糖尿病自主神经和感觉运动神经的诊断手段

V. Spallone, , Morganti, M. Siampì, T. Fedele, C. D'Amato, L. Cacciotti, M. R. Maiello

关键词：自主神经病变、糖尿病、诊断、周围神经病变

摘要

目的：本研究的目的是评估欧米诺泌汗测试方法对糖尿病心血管自主神经病变（CAN）和糖尿病多元神经病变（DPN）诊断的精确度，后者使用多层次诊断方法。

方法：对 51 名患者进行 CAN，DPN 症状检查、震动感觉阈值（VPT）、冷感（CTT）和感觉阈值（WTT）检查。欧米诺反应结果分为正常（颜色完全变粉红）和异常（颜色不变或部分变成粉红色），记录颜色完全变化时间（CCC）。

结果：欧米诺颜色完全变化时间显示其与所有神经参数相关，其中相关系数最高的是 Valsalva 比率 ($\rho = -0.64, P < 0.0001$)，DPN 症状 ($\rho = 0.66, P < 0.0001$)，体位低血压($\rho = 0.54, P = 0.0001$)和 CTT ($\rho = -0.54, P = 0.0001$)。欧米诺颜色完全变化时间显示其对 CAN 和 DPN 诊断有适度的准确性：接受者操作特性操作（ROC）曲线下方面积分别为 0.71 和 0.76。使用 ROC 分析法对 3 个颜色变化测试截止时间特点进行分析(如 10 分钟、15 分钟和 18 分钟)。与 10 分钟相比，15 分钟时截止测试时间的特异性更高(对 CAN 和 DPN 的检测分别从 27% 升至 52% 和从 31% 升至 62%)，对阴性结果的似然比值更好(从 0.67 减至 0.34 和从 0.58 减至 0.33)，而且不存在低敏感性（原为 82%，现为 82%；原为 85%，现为 80%）。

结论：欧米诺是诊断 CAN 和 DPN 可靠的工具，具有适度的准确性。延长检测观察时间至 15 分钟可以诊断价值更高。

(译件)

本文发表在 *Diabetologia* DOI 10.1007/s00125-008-0987-y

欧米诺测试： 人类糖尿病神经病变的可视化诊断膏贴

C. Quattrini, M. Jeziorska, M. Tavakoli, P. Begum,

A. J. M. Boulton, R. A. Malik

摘要

目的/假设 欧米诺汗印法是可视的评估糖尿病神经病变的简易方法，目前已经在市面上使用。它通过颜色变化诊断皮肤交感神经胆碱能神经支配的完整性。我们把欧米诺汗印法评估结果和目前已有的运动神经和自主神经检测方法作对比测试。

方法：57名糖尿病患者接受了欧米诺汗印法检测、量化感觉测试、自主功能测试，和足部皮肤内表皮神经纤维密度活检的评估。

结果：测试显示欧米诺汗印法测试结果与以下几项测试结果相关：神经障碍分数 ($r_s=0.450$, $p<0.001$)，神经病变症状分数 ($r_s=0.288$, $p=0.03$)，冻觉检测阈值 ($r_s=0.394$, $p=0.003$)，热痛感觉阈值视觉模拟评分0.5 ($r_s=0.279$, $p=0.043$)，深呼吸心跳变异性 ($r_s=0.525$, $p<0.001$)。内表皮神经纤维密度 (纤维数/mm) 和同性别年龄相仿的健康对照组人员相比 (11.06 ± 0.82)，欧米诺汗印法反应结果正常的糖尿病患者该指标没有明显减少 (7.37 ± 0.93)，而欧米诺汗印法反应结果为杂色的患者 (5.01 ± 0.93) 以及反应异常 ($p=0.02$) 的患者 (5.02 ± 0.77) 该指标显著减少。欧米诺汗印法反应异常用于诊断临床神经病变 (神经障碍指数 ≥ 5) 的敏感性为85% (阴性预测值71%)，特异性45% (阳性预测值69%)

结论 欧米诺汗印法检测能作为筛选糖尿病神经病变患者的简易检测方法。

关键词：自主神经病变、糖尿病神经病变、皮肤神经支配、泌汗功能障碍

缩写词

CASE 计算机辅助感觉评估方法

CDT 冻感检测阈值

DB-HRV 深呼吸心跳变异性

DNS 糖尿病神经病变症状指数

HP-VAS 热痛感觉阈值视觉模拟评分

IENFD 内表皮神经纤维密度

NDS 神经病变障碍指数

介绍

人类糖尿病神经病变的神经损伤的评估对于发生感觉和痛觉缺失、发生足部溃疡的风险评估有重要意义。简单的临床测试包括使用神经功能缺损评分（NDS），振动感觉阈值或10克单丝尼龙针来评估严重的神经病变以及发生溃疡的风险程度。评估神经病变的早期诊断方法包括神经电生理、量化感觉测试和神经或皮肤活检。但是，所有这些测试方法都很昂贵，需要专业人员的评估，如果进行活检，还是有创伤的。

自主功能障碍主要是通过评估心率变异性，和通过使用复杂和昂贵的仪器检测泌汗功能包括交感神经和量化泌汗轴突反应测试（Q-SART）检测周围神经功能。目前已经上市销售的欧米诺汗印法是一种简单的测试方法，可以评估泌汗功能障碍，从而确诊周围神经病变。膏贴带粘性的一面贴在足底部，观察其是否在10分钟内全部由蓝色变成粉红色，就可以确定足部的泌汗功能和胆碱能交感神经功能是否正常。欧米诺汗印法检测显示结果异常和交感神经障碍和临床神经病变相关，本测试经过实验证实具有很好的可重复性。

在本研究中我们通过对一批糖尿病患者进行测试，来对欧米诺汗印法进行评估，糖尿病患者会接受一系列的感觉、运动神经和自主神经，以及对足背皮肤活检内表皮神经纤维密度（IENFD）的综合测试。

方法

本研究得到当地研究道德委员会批准，所有参与研究的患者均签署同意书。

神经病变评估： 57名糖尿病患者接受了如前所述的NDS检测，我们把神经病变/非神经病变标准定义为NDS=5/10。患者接受计算机辅助感觉评估仪（CASE）IV量化感觉评估：热痛感觉阈值视觉模拟评分（HP-VAS），冻觉阈值（CDT）和深呼吸心率变异性（DB-HRV）。直立性低血压也作为交感神经障碍评估的方法之一对患者进行检测，血压体位性下降至少20mmHg定义为交感神经障碍。对相关症状的评估是通过糖尿病神经病变障碍评分（NDS）和McGill's疼痛调查问卷获得。

泌汗功能障碍 该测试需在一个温暖安静的环境进行（ $24 \pm 1^\circ\text{C}$ ）。把欧米诺诊断膏贴（德国米诺股份有限公司，德国Wiehl-Drabanderhohe公司）贴在足底大脚趾下方，10分钟后去除，评估膏贴颜色变化是正常（蓝色完全变成粉红色为正常，分数=0）、杂色（有蓝色和粉红色，分数=0.5）还是异常（保持蓝色，分数=1.0）

皮肤活检 在1%利多卡因局部麻醉下，从足背跖骨头对上大约2cm位置取3mm做皮肤活检。随后立即把皮肤置于4%（wt/vol.）三聚甲醛溶液18–24小时，然后在30%蔗糖溶液进行3个小时的防冷冻处理，然后切成50um厚的片断。

免疫组织化学 使用0.25%的高锰酸钾进行黑色素脱色处理，在染色前在使用3%（wt/vol.）的草锰酸溶液。Protein Block: Tris缓冲生理盐水和0.5%（wt/vol.）奶粉混合，1%Triton X-100和5%（wt/vol.）普通猪血清，4小时。在室温下切片加入Biogenesis多克隆兔子抗人类蛋白质基因产品（PGP9.5）抗体培养一晚（Serotec, Oxford, UK）。随后加入猪抗兔子二抗1:300（45分钟）；在MeOH/PBS溶液使用1%（wt/vol.）H2O2处理切片（30

分钟), 并使用1: 500 horseradish peroxidase-streptavidin (Vector Laboratories, Peterborough, UK) 和3,3'-二氨基联苯胺chromogen 确定反应。把切片透明并封固, 使用光学显微镜观察。

影像分析 使用影像分析摄影机 (Sony 2CCD, CCD-IRIS; Weybridge, Surrey, UK) 和合适的计算机程序 (Leica QWin Standard V2.4; Leica Microsystem Imaging, Cambridge, UK) 量化IENFD (内皮神经纤维密度)。

统计分析 Windows系统使用SPSS15.0进行统计分析。结果表示为平均数±SEM。使用Spearman 相关分析方法测试欧米诺汗印法和神经病变检测方法的相关性。使用Mann-Whitney方法进行两组间的比较, 使用Kruskal-Wallis 测试方法进行两组以上的比较。通过Tukey测试进行后设多组的比较 (使用Levene's测试变异数相同的情况下) 或通过Dunnett T3方法进行比较 (在变异数不同的情况下)。使用 χ^2 测试研究两个变异数的相关性。

结果

52名糖尿病患者 (20名1型和32名2型), 年龄为 56 ± 1.4 岁, 欧米诺汗印法测试结果为: 正常 ($n=16$), 杂色 ($n=16$), 异常 ($n=21$)。年龄, BMI 和HbA_{1c}和在三个组别中没有差异。但是糖尿病病程 ($p<0.01$)、NDS评分所得神经病变严重性 ($p<0.05$) 和直立性低血压的程度三个组别有差异 (Table 1)。根据NDS评分, 12名患者没有神经病变 ($NDS<3$); 18个有轻度神经病变 ($NDS 3-5$), 15个有中度神经病变 ($NDS 6-8$), 12个有严重神经病变 ($NDS 9-10$)。与欧米诺汗印法检测结果正常的患者相比, 欧米诺汗印法检测结果为异常的患者组的NDS评分显著要高 (6.5 ± 0.7) (3.3 ± 0.6), $p<0.05$, 欧米诺汗印法反应结果和神经病变严重程度 (NDS) 相关 ($r_s=0.450$, $p<0.001$)。患者进一步被分组: $NDS<5$ (40%) 和 $NDS \geq 5$ (60%)。欧米诺汗印法反应结果异常, 其发现神经病变的敏感性为85% (阴性预测值71%), 特异性为45% (阳性预测值69%)。

症状 17名患者没有神经病变症状; 70%的患者 $DNS>0$, 55% $DNS>1$, 39% $DNS>2$, 25% $DNS>3$ 。32名患者有神经性疼痛 (HP-VAS score ≥ 1)。欧米诺汗印法反应结果和DNS问卷所得的神经性症状相关 ($r_s=0.288$, $p=0.03$), 和McGill 疼痛问卷所示的疼痛图标类型也相关: “不稳” ($r_s=0.379$, $p=0.004$)、 “麻木” ($r_s=0.363$, $p=0.006$)、颤动 ($r_s=0.336$, $p=0.012$)。

小纤维功能

CASE IV评估结果在表2中有总结。CDT反应在糖尿病患者欧米诺反应结果为杂色 (91 ± 3) 和异常 (92 ± 4) 的患者显著高于反应结果正常的患者 (69 ± 7), $p=0.007$, 欧米诺三种反应类型 (正常、杂色、异常) 和CDT呈相关 ($r_s=0.394$, $p=0.003$; Table 3)。欧米诺反应结果正常和异常之间的HP-VAS 0.5没有明显差异, 但是它和整体欧米诺三种反应类型 (正常、杂色、异常) 相关 ($r_s=0.279$, $p=0.043$; Table 3)。欧米诺反应结果为杂色的糖尿病患者 (29 ± 9), $p<0.05$ 以及结果为异常的患者 (19 ± 7), $p<0.05$, 其DB-HRV反应显著低于欧米诺反应结果为正常的患者, 且与整体欧米诺三种反应类型相关 ($r_s=-0.525$, $p<0.001$; Table 3)。HP-VAS 5.0, HP-VAS 0.5-5.0或直立性低血压 (血压下降 >20 mmHg) (35%的发生率) 之间没有发

现任何关联。但是， χ^2 测试显示直立性低血压和欧米诺反应结果异常显著相关 ($p=0.001$)。

IENFD 内表皮神经纤维密度 和 15 名年龄性别相同的非糖尿病对照组比较，IENFD 在糖尿病患者中显著下降 (5.69 ± 0.51) (11.06 ± 0.82 , $p < 0.001$, Fig. 1)。欧米诺汗印法检查反应结果正常的糖尿病患者的 IENFD 减少不明显 (7.37 ± 0.93)，结果为杂色 (5.01 ± 0.93) 或异常 (5.02 ± 0.77) 的患者 IENFD 减少明显 ($p=0.02$)。IENFD 和欧米诺汗印法反应相关 ($r_s = -0.271$, $p=0.04$)。

讨论

排汗功能对人体扮演保护的重要角色，以缺汗症为典型症状的周围自主神经病变的出现是导致糖尿病足溃疡发病机理的主要因素。一旦周围自主神经出现去神经支配导致汗腺功能障碍，就为足部溃疡打开方便之门。

我们的研究显示欧米诺汗印法测试可以检测临床相关的神经病变的存在，敏感性高，肯定了 Papanas 等专家的观点。相对于高敏感性来说，特异性稍低，但是，这对阳性预测值的影响有限。欧米诺汗印法检测和 CASE 1V 检查、神经性病变症状的相关性证实其作为有效筛选小纤维神经病变的有效性。因此，该测试可以作为筛选病人的首要手段，一旦发现患者使用欧米诺汗印法检测结果为阳性，则建议其进行其它项目的检查。

有意思的是，对自主神经障碍的测试，包括心率变异性的改变和直立性低血压也和欧米诺汗印法反应结果异常相关。虽然肢体和心脏的自主神经病变被认为是独立的临床实体，两者相关关联点是小纤维神经。尽管肢体的自主神经需要一个更细致的检查方法，包括使用金标准进行量化排汗测试、Q-SART，我们的实验室没有这些测试仪器。

至于使用欧米诺的身体部位，我们建议在足部大脚趾下方，这个位置有丰富的类胆碱交感神经支配，注意避开跖骨头的位置，因为这个位置容易发生溃疡。此外，不要在大脚趾下方取组织活检，因为这个部位可能很难愈合。然而，活检部位还是需要在这个部位附近，即足背位置，与其它一般部位取活检相比，如大腿或踝关节，这个部位更接近肢体末端。研究神经纤维在肢端进入汗腺以证明交感神经缺失，这个与解剖学相关性更强。但是，活检所能进行的量化和深度不足以使其对汗腺的介入进行量化。欧米诺反应和 IENFD 的相关性比其它神经病变检查方法稍低，我们可以推测评估检测纤维数量的 IENFD 未必反映神经纤维和泌汗神经功能，最近的研究表示 IENFD 和其它肢体神经病变的相关性很好。但是，由于 IENFD 被广泛接受作为皮肤去神经和神经病变评估的金标准，我们相信这些发现更加证明欧米诺反应了肢端肢体神经病变的严重性。

欧米诺汗印法检测的临床局限性也许在一个忙碌的糖尿病诊室内每人需要 10 分钟的检测时间。一个最近的研究表示欧米诺汗印法测试结果为异常可能会减少到 530 秒。但是，欧米诺的临床实用性在于病人可以自己在家进行检测。此外，能从视觉上直观看到测试结果为异常，可以使病人更加意识到自己存在发生神经病变和溃疡的风险。

总之，本研究显示欧米诺汗印法反应结果反映了糖尿病患者足部的功能和结构去神经情况。这用于筛选糖尿病神经病变有很大的临床相关性。

致谢：本研究得到英国糖尿病杂志和国内医疗机构的支持，欧米诺由德国米诺公司提供。

表1 根据欧米诺汗印法反应结果分类的患者临床症状

	年龄 (岁)	1型/2型	病程 (年)	HbA1c (%)	BMI(kg/m ²)	PH (mmHg)	NDS
P值	NS	NS	0.01	NS	NS	NS	0.004
汗印法: 正常	54±3	6/10	14±3	7.5±0.4	28.5±1.2	-13±3	3.3±0.6
汗印法: 杂色	56±3	6/11	24±3*	8.4±0.2	29.7±1.3	-19±2	5.5±0.8
汗印法: 异常	59±2	8/16	25±2*	8.0±0.3	30.4±1.0	-20±3	6.5±0.7*

Ph, 直立性低血压

*p<0.05, 与欧米诺反应结果为正常相比较。欧米诺汗印法反应结果为杂色和异常的和直立性低血压显著相关(>20 mmHg 心脏收缩减少) (p=0.001, χ^2 test)

表2 以欧米诺汗印法反应结果分类的CASE IV 评估

	CDT(pc)	HP-VAS 0.5 (pc)	HP-VAS 5.0 (pc)	HP-VAS 0.5-5.0 (pc)	DB-HRV (pc)
P值	0.007	NS	0.020	0.015	0.002
汗印法: 正常	69±7	31±7	26±8	33±8	64±8
汗印法: 杂色	91±3*	54±11	62±9*	69±9*	29±9*
汗印法: 异常	92±4*	58±7	51±7	36±7	19±7*

pc, 百分点

*p<0.05 与欧米诺反应结果正常组相比

表3

欧米诺反应结果分类（正常、异常和杂色）和小纤维去神经的3种量化感觉功能测试相关性。

Test	Correlation
CDT	
rs	0.394
p value	0.003
HP-VAS 0.5	
rs	0.279
p value	0.043
DB-HRV	
rs	-0.525
p value	0.0003

(译件)

本文发表在 Diabetologia 《糖尿病学》
临床和实验糖尿病与代谢 53 期 附刊 1 2010 年 9 月
EASD (欧洲糖尿病研究学会) 第 25 届年会摘要
2010 年 9 月 20-24 日瑞典
1112

欧米诺与角膜共焦显微镜：人类糖尿病神经病变的新型诊断手段

英国曼彻斯特大学 M. Tavakoli, C. Quattrini, P. Begum, H. Fadavi, A.J. M. Boulton, R.A. Malik

目的：评估早期神经损伤对评估糖尿病患者可能发生疼痛和足部溃疡的风险很重要。皮肤活检发现最早的神经损伤始于小纤维。角膜共焦显微镜（CCM）以及欧米诺测试均是无创的对小纤维结构（C-纤维）和功能损害程度的评估方法，可以作为糖尿病神经病变的筛选工具。

方法：100 名糖尿病患者（1 型/2 型：61/39）和 14 名健康的志愿者进行神经病变障碍测试评分（NDS），震动感觉阈值（VPT），欧米诺检测和 CCM。

发现：所有对照组对象欧米诺检测结果为正常（100%粉红色）。患者检测结果分为 3 组：正常（100%粉红色），临界反应（蓝色夹杂粉红色），和异常反应（100%蓝色）。

对照组和病人的欧米诺检测结果分组统计数据

	控制组	糖尿病患者		
	正常	正常	临界反应	异常
人数	14	31	43	26
年龄	48±2.50	46±3	53.5±2	52±2.50
糖尿病类型	-	19/12	22/21	20/6
HbA1c(%)	-	15±2.00	22.00±2.00	21±2.00
NDS(0-10)	<6.5	7.5±0.3	7.9±0.3	8.0±0.5
VPT(Hz)	0	1.3±0.3	4.5±0.5	6.3±0.7
NFD(no/mm ²)	6.5±0.4	10.5±1.1	19.4±1.8	28.5±3.1
NBD(no/mm ²)	48.3±3.3	32.9±1.8	25.0±2.1	16.5±2.5
NFL(mm/mm ²)	9.7±0.7	6.0±0.6	11.4±1.4	7.8±1.7
Post Hoc: v 对照 *P<0.0001, *P<0.05				

NDS 和 VPT 结果正常的糖尿病患者（即没有神经病变）的欧米诺检测结果也为正常，有轻微神经病变的患者欧米诺检测结果为临界，而重度神经病变的患者欧米诺检测结果为异常。但是，在一些没有神经病变的患者 CCM 检测结果也为异常，随着神经病变严重程度而严重性增加。欧米诺检测结果与 NDS（rs=0.456, P=0.000），VPT（rs=0.330, P=0.000），NFD（rs=0.365, P=0.000），NBD（rs=0.377, P=0.000）和 NFL（rs=0.395, P=0.000）的结果相关。

结论：因此欧米诺能测试到最轻微的神经病变，而 CCM 则能在最早期检测到神经损伤。两者均为无创测试，因此它们均有潜力适宜作为糖尿病神经病变的筛查方法。

排汗神经功能检测在 2 型糖尿病患者自主神经病变评估中的作用

沈洁 曹瑛 陈志 刘仕群 李际敏 徐玲玲

【摘要】 目的 探讨排汗神经功能检测在 2 型糖尿病患者自主神经病变评估中的作用。方法 纳入 2008 年 8 月至 2009 年 12 月门诊及入院诊治的 2 型糖尿病患者 164 例,男 88 例,女 76 例,年龄 41~70 岁,平均(56±11)岁。另选 40 名健康人为对照组。2 型糖尿病患者按神经病变症状评价量表评估后分为自主神经病变症状阴性组($n=98$)和自主神经病变症状阳性组($n=66$)。经心血管反射试验评估分为心血管反射试验阳性组($n=92$)和心血管反射试验阴性组($n=72$)。计算 2 种评估方法的阳性检出率。所有患者和对照者进行排汗神经功能检测,观察欧米诺膏贴变色时间。采用 t 检验和卡方检验进行数据统计。结果 164 例 2 型糖尿病患者自主神经病变症状阳性检出率为 40.2% (66/164),心血管反射试验阳性检出率为 43.9% (72/164),排汗神经功能检测阳性检出率为 45.1% (74/164);排汗神经功能检测阳性检出率与自主神经病变症状阳性检出率、心血管反射试验阳性检出率的差异无统计学意义(χ^2 值分别为 3.12、1.22,均 $P>0.05$)。自主神经病变症状阳性组患者心血管反射试验阳性率的发生率为 63.6% (42/66),明显高于自主神经病变症状阴性组患者[30.6% (30/98); $\chi^2=17.46, P<0.01$]。自主神经病变症状阳性组患者排汗神经功能检测阳性检出率为 90.9% (60/66),明显高于自主神经病变症状阴性组患者[14.3% (14/98); $\chi^2=93.51, P<0.01$]。自主神经病变症状阳性组患者左、右足欧米诺膏贴变色时间分别为(18±6)、(18±6)min,明显长于自主神经病变症状阴性组患者(t 值分别为 22.848、23.694,均 $P<0.01$)。心血管反射试验阳性组患者排汗神经功能检测阳性检测率为 94.4%,明显高于心血管反射试验阴性组患者[6.5% (6/92); $\chi^2=126.09, P<0.01$]。心血管反射试验阳性组患者左、右足欧米诺膏贴变色时间分别为(21±6)、(22±6)min,明显长于心血管反射试验阴性组患者(t 值分别为 36.841、36.126,均 $P<0.01$)。欧米诺膏贴变色时间与心血管反射试验积分呈正相关($r=0.67, P<0.01$),与深呼吸时每分钟心率差($r=-0.46$)、Valsalva 指数($r=-0.38$)、卧位起立后第 30 次与第 15 次 R-R 间期比值(30/15 比值, $r=-0.32$)呈显著负相关(均 $P<0.01$)。结论 采用欧米诺膏贴进行排汗神经功能检测可早期准确发现 2 型糖尿病患者自主神经病变。

【关键词】 糖尿病,2 型; 心血管反射试验; 排汗

Predictive effects of perspiration-nerve examination on autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus SHEN Jie, CAO Ying, CHEN Zhi, LIU Shi-qun, LI Ji-min, XU Ling-ling
Department of Endocrinology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China
Corresponding author: SHEN Jie, Email: shenjied@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive effects of perspiration-nerve examination on diabetic autonomic neuropathy (DAN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 164 T2DM outpatients and inpatients were recruited from August 2008 to December 2009 (male 88, female 76, aged 41 to 70 years, mean (56±11) years). They were divided into non-DAN symptom group ($n=98$) and DAN symptom positive group ($n=66$) according to neuropathy symptoms evaluation form, and also divided into cardiovascular reflex test (CRT) positive group ($n=92$) and CRT negative group ($n=72$). Another 40 healthy individuals were served as controls. The positive rate of these two assessment methods was calculated. All patients and healthy adult volunteers underwent perspiration-nerve test and Ou

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2011.01.010

基金项目:广东省科技计划资助项目(2007B010600010)

作者单位:510515 广州,南方医科大学附南方医院内分泌代谢科

通信作者:沈洁,Email:shenjied@163.com

万方数据

Minao plaster color changing time test. Student's *t* test and Chi-square test were used for statistic analysis. **Results** DAN symptom positive rate in 164 T2DM patients was 40.2% (66/164), the positive rate of cardiovascular reflex test was 43.9% (72/164), and the perspiration-nerve test had the positive rate of 45.1% (74/164). There was no significant difference between positive rate in perspiration-nerve test, DAN symptom test and cardiovascular reflex test (χ^2 values were 3.12 and 1.22, both $P > 0.05$). The positive rate of cardiovascular reflex test in patients with positive DAN symptoms was 63.6% (42/66), significantly higher than in patients with negative DAN symptoms (30.6% (30/98); $\chi^2 = 17.46$, $P < 0.01$). And the positive rate of perspiration-nerve test in patients with positive DAN symptoms was 90.9% (60/66), significantly higher than in patients with negative DAN symptoms (14.3% (14/98); $\chi^2 = 93.51$, $P < 0.01$). In DAN symptom positive group, Ou Minao plaster color changing time of the left and right foot was (18 ± 6) and (18 ± 6) min, significantly longer than that in the non-DAN symptom group (*t* values were 22.848 and 23.694, both $P < 0.01$). In cardiovascular reflex test positive group, the positive rate of perspiration-nerve test was 94.4% (68/72), significantly higher than that in the cardiovascular reflex test negative group (6.5% (6/92); $\chi^2 = 126.09$, $P < 0.01$). In the cardiovascular reflex test positive group, Ou Minao plaster color changing time of the left and right foot was (21 ± 6) and (22 ± 6) min, significantly longer than that in the cardiovascular reflex test negative group (*t* values were 36.841 and 36.126, both $P < 0.01$). Ou Minao plaster color changing time was positively related to cardiovascular reflex test ($r = 0.67$, $P < 0.01$), and was negatively related with heart rate difference per minute with deep breathing ($r = -0.46$), Valsalva index ($r = -0.38$) and 30/15 ratio ($r = -0.32$) (all $P < 0.01$). **Conclusion** DAN in patients with T2DM could be detected early by using perspiration-nerve function evaluation.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Cardiovascular reflex test; Perspiration

糖尿病自主神经病变是糖尿病患者常见的并发症之一,其临床表现复杂,起病隐匿,多不可逆,严重影响患者预后^[1]。糖尿病自主神经病变的诊断主要依据患者临床症状和心血管反射试验等^[2,3]。近年来,排汗神经功能检测被认为是一种可靠的无创性自主神经功能评估方法^[4]。但是,其在 2 型糖尿病患者中的临床应用报道甚少。为此,我们应用排汗神经功能检测法评估了 164 例 2 型糖尿病患者自主神经病变,并同神经病变症状评估量表和心血管反射试验进行比较,以期对 2 型糖尿病患者自主神经病变的早期、准确诊断提供新策略。

资料与方法

一、研究对象

纳入 2008 年 8 月至 2009 年 12 月南方医科大学附属南方医院内分泌代谢科收治的门诊及住院 2 型糖尿病患者 164 例(均符合 1997 年美国糖尿病学会推荐的糖尿病诊断标准),其中男 88 例,女 76 例,年龄 41~70 岁,平均(56 ± 11)岁。患者常规心电图正常,无认知功能障碍以及精神疾病,无甲状腺功能亢进或减退,无过敏性皮肤病和湿疹,无其他原因所致神经病变及严重急、慢性疾病。另以 40 名健康志愿者为对照组,其中男 22 名,女 18 名,年龄 43~70 岁,平均(56 ± 8)岁。所有参试者均签署知情同意书。

二、糖尿病自主神经病变症状评估及心血管反射试验检查

糖尿病自主神经病变症状评估采用神经病变症状评估量表^[5]进行。据此,164 例 2 型糖尿病患者分为自主神经病变症状阴性组($n = 98$)、自主神经病变症状阳性组($n = 66$)。心血管反射试验按照文献^[6]进行:(1)深呼吸时每分钟心率差:正常值为 >15 次/min,临界值为 $11 \sim 15$ 次/min,异常值为 ≤ 10 次/min。(2)Valsalva 动作反应指数:正常值为 >1.20 ,临界值为 $1.11 \sim 1.20$,异常值为 ≤ 1.10 。(3)卧位起立后第 30 次与第 15 次 R-R 间距比值(30/15 比值):正常值为 >1.03 ,临界值为 $1.01 \sim 1.03$,异常值为 ≤ 1.00 。总评分正常值为 0 分,临界值为 1 分,异常值为 2。164 例 2 型糖尿病患者据此分为心血管反射试验阴性组(总评分 <2 分, $n = 92$)、心血管反射试验阳性组(总评分 ≥ 2 分, $n = 72$)。

三、排汗神经功能检测

采用欧米诺糖尿病神经病变诊断膏贴(Miro 公司,德国)检测参试者排汗神经功能。所有参试者脱去鞋袜,平卧病床,5 min 后将欧米诺膏贴贴于双侧胫骨头 I/II 部位。使用标准颜色表测定欧米诺膏贴开始变色及由蓝色变为粉红色所需时间。10 min 内颜色未由蓝色完全变成粉红色者为阴性。

四、统计学方法

采用 SPSS 10.0 软件对所有数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以百分率表示,计数资料比较采用四格表卡方检验。双变量相关性分析

采用等级相关系数(Spearman 相关系数)非参数方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、神经病变症状评价量表和心血管反射试验评估糖尿病自主神经病变

在164例2型糖尿病患者中,自主神经病变症状阳性患者66例,自主神经病变症状阴性患者98例;心血管反射试验阳性患者72例,心血管反射试验阴性患者92例。自主神经病变症状阳性检出率为40.2% (66/164),心血管反射试验阳性检出率为43.9% (72/164),两者差异无统计学意义($\chi^2 = 0.45, P > 0.05$)。在自主神经病变症状阳性组患者中,心血管反射试验阳性患者42例,检出率为63.6% (42/66),明显高于自主神经病变症状阴性组患者[30.6% (30/98); $P < 0.01$]。

二、排汗神经功能检测和神经病变症状评价量表评估糖尿病自主神经病变

在164例2型糖尿病患者中,排汗神经功能检测阳性检出率为45.1% (74/164),与自主神经病变症状阳性检出率[40.2% (66/164)]无显著差异($\chi^2 = 3.12, P = 0.077$)。自主神经病变症状阳性患者排汗神经功能检测阳性检出率为90.9% (60/66),明显高于自主神经病变症状阴性患者[14.3% (14/98); $\chi^2 = 93.51, P < 0.01$]。自主神经病变症状阳性患者左、右足欧米诺膏贴变色时间显著长于自主神经病变症状阴性患者(t 值分别为22.848、23.694,均 $P < 0.01$)。自主神经病变症状阴性组患者欧米诺膏贴变色时间与对照组相比明显延长($P < 0.01$,表1)。

三、排汗神经功能检测和心血管反射试验评估糖尿病自主神经病变

心血管反射试验阳性患者排汗神经功能检测阳性检出率为94.4% (68/72),明显高于心血管反射试验阴性患者[6.5% (6/92); $\chi^2 = 126.09, P < 0.01$]。这两种评价方法的阳性检出率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.22, P > 0.05$)。心血管反射试验阳性患者左、右足欧米诺膏贴变色时间明显长于心血管反射试验阴性患者(t 值分别为36.841、36.126,均 $P < 0.01$),但分别比较心血管反射试验阳性组和阴性组左、右足欧米诺膏贴变色时间时未发现明显差异。心血管反射试验阴性患者左、右足欧米诺膏贴变色时间明显长于对照组。欧米诺膏贴变色时间与心血管反射试验积分呈正相关($r = 0.67, P <$

表1 2型糖尿病患者排汗神经功能检测与神经病变症状评价量表评估结果比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	排汗神经功能 阳性检出率(n/a)	膏贴变色时间(min)	
			左足	右足
自主神经病变症状 阳性组	66	90.9% (60/66)	18.0 ± 6.1	17.9 ± 6.2
自主神经病变症状 阴性组	98	14.3% (14/98)	4.5 ± 1.2	4.6 ± 1.0
检验值		$\chi^2 = 93.51$	$t = 22.848$	$t = 23.694$
P值		<0.01	<0.01	<0.01

0.01),但与深呼吸时每分钟心率差($r = -0.46, P < 0.01$)、Valsalva指数($r = -0.38, P < 0.01$)和30/15比值($r = -0.32, P < 0.01$)呈显著负相关(表2)。

表2 2型糖尿病患者排汗神经功能检测与心血管反射试验评估结果比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	排汗神经功能 阳性检出率(n/a)	膏贴变色时间(min)	
			左足	右足
心血管反射试验 阳性组	72	94.4% (68/72)	21.0 ± 5.8	22.2 ± 6.0
心血管反射试验 阴性组	92	6.5% (6/92)	4.7 ± 1.3	4.6 ± 1.1
检验值		$\chi^2 = 126.09$	$t = 36.841$	$t = 36.126$
P值		<0.01	<0.01	<0.01

讨 论

自主神经病变普遍存在于糖尿病患者中,是糖尿病患者发生无痛性心肌梗死、猝死、体位性低血压的主要原因。据文献报道,糖尿病自主神经病变能显著影响微循环的调节功能,促使患者罹患其他晚发的糖尿病并发症^[7]。糖尿病合并自主神经病变所致猝死率或病死率远远高于无自主神经病变的糖尿病患者及非糖尿病患者^[8]。近20年来,心血管反射试验一直是国际通用的糖尿病自主神经病变的主要诊断方法。本研究表明,采用神经病变症状评价量表评估自主神经病变症状的糖尿病患者心血管反射试验阳性率高达36.7%,有糖尿病自主神经病变症状的糖尿病患者心血管反射试验阳性率亦明显高于前者,提示采用神经病变症状评价量表评估患者有自主神经病变临床症状以前就已存在心血管反射试验改变,临床症状一旦出现心血管反射试验改变更为显著。心血管反射试验对判断患者预后具有重要价值。有研究认为,心血管反射试验异常的糖尿病患者致残率、病死率远高于心血管反射试验正常者^[9]。但是,由于心血管反射试验需要医患之间

的高度配合,而且操作复杂,易受研究者主观因素的影响,因而限制了其在临床的广泛应用。

对皮肤排汗神经功能进行检测有助于发现糖尿病自主神经病变。欧米诺膏贴是一种新型的检测排汗神经功能的诊断膏贴,具有快速简便的特点。正常人使用欧米诺膏贴 10 min 内颜色由蓝色变成粉红色的几率为 98%。Zick 等^[10]对该方法以及量化排汗神经轴突反射试验、温度调节性发汗试验、交感皮肤电位反应等精密、复杂、昂贵的排汗异常测试方法进行了比较,发现这些方法具有显著的相关性。Tentolouris 等^[11]则认为,由患者和医生各自得到的排汗神经功能检测结果具有极好的一致性,表明应用欧米诺膏贴行自我检测切实可行。我们的课题组^[12]前期已观测了欧米诺膏贴在早期诊断糖尿病周围神经病变中的作用,发现在临床上无任何自主神经病变症状的糖尿病患者欧米诺膏贴变色时间已较正常对照者延长,部分超过 10 min,提示在自主神经病变症状出现以前,患者已存在自主神经受损,这与 Kusterhauer 等^[13]的研究结果一致。

排汗神经功能检测总阳性诊断率略高于心血管反射试验,部分心血管反射试验阳性的 2 型糖尿病患者通过排汗神经功能检测已发现排汗自主神经损伤,提示周围自主神经病变可能在心脏自主神经病变之前就已经出现。排汗神经功能检测与心血管反射试验的符合率高达 93.9%,提示排汗神经功能检测对糖尿病心脏自主神经病变也有一定预测作用。而国外报道认为,欧米诺膏贴的完全变色时间对于心脏自主神经病变也有一定诊断准确性,若将其完全变色的观察时间延长至 15 min,则其诊断价值更大^[14]。本研究结果显示,欧米诺膏贴变色时间与心血管反射试验积分呈正相关,与其他各检测指标呈显著负相关(均 $P < 0.01$),提示病变越严重,欧米诺膏贴变色时间越长。欧米诺的这种时间量化特点可用于评估糖尿病自主神经病变的严重程度,但欧米诺膏贴变色时间对糖尿病自主神经病变预后的影响及对治疗的指导意义尚需进一步深入研究。另有文献报道,糖尿病患者排汗神经功能异常与足部溃疡相关^[15],排汗功能异常是足部溃疡一个有力的独立危险因素^[16]。然而,排汗神经功能检测能否作为糖尿病足部溃疡或截肢的预测指标尚待长期前瞻性研究。

欧米诺膏贴是一种客观、简易、可靠、适于患者自我检测的自主排汗神经功能检测方法,其检测结果与自主神经病变密切相关。相对于神经病变症状评价量表和心血管反射试验,排汗神经功能检测可能有助于更早对自主神经病变做出诊断,其时间量化的特点亦可用于评估自主神经病变的严重程度。

参考文献

- [1] Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1553-1579.
- [2] Vinik AI, Mohanraj A. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Expert Ther*, 2003, 29: 130-145.
- [3] Philip JC, Marchand M, Scheen AJ. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Rev Med Liege*, 2005, 60: 498-504.
- [4] American Diabetes Association; consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes*, 1988, 37: 1000-1004.
- [5] Dyck PJ, Karnes J, O'Brien PC, et al. Neuropathy symptom profile in health, motor neuron disease, diabetic neuropathy, and amyotrophy. *Neurology*, 1986, 36: 1300-1308.
- [6] Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 1985, 8: 491-498.
- [7] Otto-Buczkowska E, Kucharska Z, Sefyk J, et al. Neuropathy and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2008, 14: 109-116.
- [8] Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 2007, 115: 387-397.
- [9] Alekshin DV, Lavoch IS, Gotschewski NA. Simple cardiovascular reflex test during hospitalization due to myocardial infarction predicts sudden but not non-sudden cardiac death during 2 years follow up. *Kardiologia*, 2004, 44: 37-46.
- [10] Zick B, Schaper T, Dieters U. Early detection of peripheral diabetic neuropathy measurement of perspiration in the diabetic foot. *Kliniker*, 2003, 32: 191-194.
- [11] Tentolouris N, Achridis V, Marinou K, et al. Evaluation of the self-administered indicator plaster Neuropad for the diagnosis of neuropathy in diabetes. *Diabetes Care*, 2008, 31: 236-237.
- [12] 沈洁, 曹琪, 薛耀明, 等. 欧米诺汗印法对糖尿病周围神经病变的早期诊断意义初探. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15: 364-366.
- [13] Kusterhauer T, Insinger P, Sauseng S, et al. The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetic subjects. *J Diabetes Complications*, 2004, 18: 27-31.
- [14] Spallone V, Morganti R, Stampi M, et al. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabet Med*, 2009, 26: 686-692.
- [15] Tentolouris N, Voulgari C, Litis S, et al. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes. *Diabetes Care*, 2010, 33: 1112-1114.
- [16] Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, et al. Submotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. *Diabet Med*, 2009, 26: 302-305.

(收稿日期: 2010-06-04)

(本文编辑: 周佳)

欧米诺汗印法早期检测糖尿病神经病变

张 伟 刘 晓 民

【摘要】目的 评估汗神经功能检测在2型糖尿病(T2DM)早期自主神经病变的诊断价值。**方法** 分别采用DNS评分法和欧来诺汗印法(新型筛查器械,Neuropad)对218例T2DM患者进行周围神经病变评估,汗神经功能检测及心电图自主神经功能检测,计算欧来诺汗印法、10 g单丝轻、握笔觉、温度觉针刺觉的单项检查相对于DNS评分法对周围神经病变的敏感度和特异度,并观察心电图自主神经病变与皮肤自主神经病变的相关性。**结果** 糖尿病周围神经病变欧来诺汗印法变色时间为 21.5 ± 7.2 min,显著高于糖尿病无神经病变组的 (7.0 ± 1.1) min和对照组的 (3.8 ± 0.7) min($P < 0.01$)。欧来诺汗印法测得的周围神经病变发生率为62.3%,高于DNS测得的59.6%。相比于DNS评分法,欧来诺汗印法诊断周围神经病变的敏感度和特异度分别为88.2%、87.8%,阳性预测值92.3%,阴性预测值90.8%。握笔觉、温度觉、痛觉、3秒闭目足跟测试的灵敏度分别为83.6%、82.1%、88.1%、83.8%,特异性分别为60.6%、48.1%、66.0%、58.4%,43.6%。欧来诺汗印法变色时间与DNS评分呈显著正相关($r = 0.146, P < 0.01$)。优于其他4种单项检查。**结论** 欧来诺汗印法是一种简单、有重要参考价值的检测方法,其将糖尿病患者足部汗神经功能的检测有助于糖尿病患者早期发现自主神经病变。

【关键词】 糖尿病自主神经病变 欧来诺汗印 出汗异常

糖尿病周围神经病变是糖尿病最常见并发症之一,大多认为微血管病变、山梨醇堆积以及免疫异常对其发生具有重要作用^[1]。糖尿病常引起周围神经系系统损害,除了表现为慢性、对称性、多发性感觉运动神经损害外,自主神经损害也很多见,而且其危害更为严重^[2]。由于自主神经病变早期临床症状和体征常不明显或很轻微,早期诊断极为困难。既往临床上采用的评价自主神经功能损害的方法较为复杂、耗时性长,使用受到很大的限制。我院采用欧米诺汗液检测了178例糖尿病患者足部自主神经汗功能,并与40例正常人进行比较,评估其足部糖尿病周围神经病变早期诊断价值。

1 研究对象与方法

1.1 病例选择 选择在我科住院 2 型糖尿病患者 218 名,均来自本市,男 108 例,女 110 例,平均年龄 (58 ± 13) 岁。2 型糖尿病的诊断均符合 1999 年 WHO 糖尿病的诊断标准。

评分项目	正常	不正常(畸形、皮肤干燥、剥脱、感染)	僵硬	挛缩扣	减弱	消失
足外觀	0分	1分	1分	—	—	—
跟反射	—	—	—	0.5分	—	1分
大姆趾屈伸觉	0分	—	—	—	0.5分	1分

1.2.3 欧米诺印法 采用德国 GmbH 公司生产的欧米诺诊断膏贴, 方法: 检测时室温维持在 20℃~25℃。测试前, 先嘱受试者卧床上休息 15 分钟, 除去鞋袜 5 分钟后, 由专职医护人员将欧米诺诊断膏贴贴于双侧腋窝上 II 部位, 并开始记录由蓝色变粉红色所需的时间(正常人 10 分钟内完全由蓝色变为粉红色), 10 分钟内颜色未发生或部分发生变色为阴性。

1.2.4 震动感觉阈值(VPT)检查 用美国产 Biothesiometer B10 型震动感觉阈值检测仪。检查时患者仰卧、闭目,在

作者单位:哈尔滨医科大学第一附属医院(张伟)

哈尔滨医科大学第一附属医院内分泌科(刘建民)

創 編 150080 收稿日期 2008-02-10

排除外周动脉阻塞性疾病、慢性酗酒、甲状腺疾病、胆道疾病、有精神或心理疾病的、服用影响自主神经功能药物及其他引起周围神经病变的疾病。对照组 40 例,由 40 名健康体检人组成,男 26 例,女 14 例,平均年龄 (50 ± 12) 岁。

1.2 调查方法

1.2.1 每位患者于次日测空腹血糖、肝肾功能、血脂及空腹C肽,糖化血红蛋白,再测腰围、臀围、体重、身高及血压。行糖尿病并发症筛查时询问患者一般情况及病史。

1.2.2 糖尿病周围神经病变的诊断标准:采用密歇根大学提出的 MDNS(Michigan Diabetic Neuropathy Score)评分法,诊断标准为 DNS 评分 ≥ 3 , 包括一份由患者完成的 15 个问题组成的症状问卷和一份简单的由医生完成的足部体检量表。根据足外踝(畸形、皮肤干裂、皲裂、感染、溃疡)、振动反射及大拇趾摆动觉(128 Hz 音叉)评分,总分为 8 分。

正式检查前先向患者解释并演示 VPT 检测过程。将 Biothesiometer 感觉定位器接触仪(美国产)的感觉探头垂直直接抵触于非优势肢体,并启动控制按钮,将振动力大小从 0 逐渐调至最大值,使其能正确体验振动感觉后再将振动力头直接接触一侧大脚趾背,再次启动控制按钮,将振动力大小从 0 逐渐缓慢调大,并让患者注意力集中测量数值,当其第一次感觉到振动时立即告知检查者;此时检查者从振动数据数值表读取数值,并连续记录 2 次上述操作两次,取 3 次数值的平均值作为该侧 VPT 值。按同样方法测得另一侧的 VPT 值。若电压调到最大值 50 V 时患者仍未感觉到振动,则记录为 ≥ 51 V。 ≥ 25 V 认为有 DPN。

1.2.5 立位血压 静卧后5分钟内站立,正常值收缩压下降 <10 mmHg,若收缩压下降20 mmHg以上,自主神经病变可

万方数据

能性大,若下降 >30 mmHg为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件对数据进行统计学处理,两组间计量资料比较用独立样本 t 检验,多组间比较用单因素方差分析(ANOVA),各相关变量间相关检验用相关或偏相关分析。

2 结果

2.1 欧米诺汗印法测得糖尿病周围神经病变 135 例(62.3%),高于 DNS 组 130 例(59.6%),10 例 DNS 评分诊断阳性的糖尿病患者存在出汗障碍,与 DNS 相比,欧米诺汗印法测得糖尿病周围神经病变的灵敏度为 88.2%,特异度 87.8%,阳性预测值为 92.3%,阴性预测值为 81.8%。

2.2 不同检测方法灵敏度特异性比较 糖尿病周围神经病变年龄、病程、HbA_{1c} 显著高于糖尿病无神经病变组($P < 0.05$)见表 1,糖尿病周围神经病变组的欧米诺汗印法变色时间较于糖尿病无神经病变组($P < 0.01$),左右足变色无明显差异($P > 0.05$)。10 g 单丝丝、震动觉阈值检测、足背温度觉、痛觉、立卧位血压差灵敏度分别为 83.6%、82.1%、82.6%、83.8%、75.6%,特异度 80.0%、48.1%、66.0%、58.4%、43.6%。

2.3 欧米诺汗印法完全变色时间与年龄、病程、HbA_{1c} 及 DNS 评分均呈显著正相关($r = 0.30, 0.34, 0.23$ 及 $0.47, P < 0.01$),扣除年龄、病程因素后,变色时间仍与 DNS 评分呈显著正相关,与性别无相关关系。

表 1 各组临床资料及欧米诺汗印法变色时间比较 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	年龄(岁)	病程	HbA _{1c}	欧米诺汗印法变色时间	
					左足	右足
糖尿病周围神经病变						
DN	135	54±13	7±6	10.8±2.3	19±6.1	21±7.2
糖尿病无神经病变						
DN	48	51±11	4±3	8.2±1.2	7.6±1.1	7.0±1.1
正常						
NC	40	50±12		5.6±1.2	3.8±0.6	3.9±0.7

表 2 不同检测方法诊断糖尿病周围神经病变

DNS 评分	10 g 单丝丝	震动觉	温度觉	痛觉	立卧位血压	欧米诺汗印法
	+	+	+	+	+	+
≥ 3	82	28	45	84	35	78
< 3	16	72	10	78	20	68

3 讨论

糖尿病周围神经病变是糖尿病神经系统最常见的并发症。糖尿病周围神经病变主要累及感觉、运动及自主神经,当临床症状出现时其周围神经病理损害已成为不可逆,此时治疗已很困难。糖尿病性自主神经病变发病机制尚未完全阐明,代谢障碍及血管损害对糖尿病自主神经病变的发生有重要作用^[3-5]。

糖尿病周围神经病的诊断主要依靠糖尿病病史、周围神经损害的体征、电生理的异常,并排除其他可能引起周围神经病的原因,如酒精中毒、药物中毒等。本研究 258 例均符合标准。糖尿病性自主神经病的早期临床症状及体征不明显,自主神经病变缺乏特异性,缺乏有效的检测手段,临床判断较为困难,传统的神经传导速度测定自主神经小纤维病变受到限制。本研究 10 g 单丝丝、震动觉的灵敏度为 83.6%、82.1%。10 g 单丝丝检查方法、振动物、神经电生理检测方法感

觉定量测定(QST)、CO₂ 激光刺激诱发点电位等检测方法只对患者感觉神经和运动神经病变等大纤维神经病变作出诊断,感觉神经传导速度中度减慢时才出现运动觉的丧失。当感觉神经和运动神经病变的症状在临床上得到确认时,通常已是糖尿病神经病变的晚期^[6]。

本研究是背温觉、痛觉灵敏度分别为 82.6%、83.8%,目前针对小纤维神经病的检测方法主要有温度觉的冷热检测法和痛觉的针刺法,这些方法均存在易受主观因素影响及可重复性差等缺点。

心血管自主神经功能检查是通过测量由于各种反射性活动而导致的心率和血压的改变来反映心脏和血管的自主神经功能状态。国外已经有多项报道将其应用于糖尿病、高血压、冠心病、心肌性猝死等自主神经功能状态的研究^[7]。它 Val salva 试验,深呼吸时心率的变化,立卧位血压差和冷水试验等。而在糖尿病早期时,由于自主神经尤其是迷走神经功能受损,心率不能随之变化,出现心率变异减小或相对固定,造成 VR 比值减小,且不易受各种条件反射的影响。本研究立卧位血压差灵敏度为 75.6%,特异度 43.6%,明显低于欧米诺汗,产生此结果可能与以下因素有关。1)在糖尿病早期主要影响迷走神经功能,而后期才影响交感血管收缩功能。2)此外与年龄较大、动作迟缓,从卧位到立位的速度较慢有关。

国外文献报道皮肤交感电位(sympathetic skin potential, SSP)可发现糖尿病交感神经小纤维损害,可以在无临床症状时 SSP 可有异常^[8-10]。皮肤交感电位是与汗腺活动相关的表皮电位,其生物学机制是多交感神经的反射,可由内源性及外源性刺激引起,不同的刺激方式有不同的传入方式,但是传出方式是相同的,均由脊髓交感节前、节后纤维及汗腺组成。下丘脑后部及中脑网状结构是该反射弧中最重要的中枢部分,SSP 潜伏期反映的是引起发汗的神经冲动在整个反射弧的传导时程,而被反映的是有分泌活性的汗腺密度,出汗功能异常是评价交感神经损害的敏感性指标。自主神经的节后传出纤维直径 $<1 \mu\text{m}$,是典型的小纤维,分布与其他周围神经一致。由于方法学的原因,对糖尿病周围神经病的诊断一直未得到足够的重视。现有的检查如量化出汗神经轴突反射试验和温度调节性发汗试验、皮肤交感电位反应等都因为检查程序复杂耗时,花费昂贵等不能得到推广。

本实验中所有参加测试的患者中有 11.76%用 DNS 评分法显示没有神经病变,但欧米诺汗印法检测发现存在糖尿病周围神经病变导致的出汗功能障碍,提示糖尿病发展过程中小纤维神经病变的发生能早于大纤维神经病变,也进一步提示外周自主神经病变可能早于 DNS 评分确诊之前。Sunmei^[11]报道,对糖尿病患者,无论尸检或活检,在光学显微镜或电镜下观察,小纤维神经受损不仅较粗纤维神经更常见,且受累程度多较后者严重,提示小纤维神经病变可能出现在大纤维神经病变之前。DN 组随着 DNS 评分的升高,欧米诺汗印法变色时间随之延长,提示变色时间与 DNP 病变程度相关。

相关分析显示 DN 组年龄、糖尿病病史、血清 HbA_{1c} 汗印法变色时间呈正相关,这与以往针对大纤维神经病的检测结论一致^[12],提示糖尿病周围自主神经病变导致的出汗功能障碍也与这三者的升高有关,而控制血糖也是改善自主神经功

美蓝、异硫蓝和纳米碳混悬液在乳腺癌前哨淋巴结活检中的对比研究

李 新 段秀庆

【摘要】目的 通过对比采用 1% 异硫蓝、1% 美蓝和纳米碳混悬液(卡纳琳)行乳腺癌前哨淋巴结活检,对三种染料的表现率、灵敏度、准确度、假阳性率进行对比,比较和评价三种染料进行乳腺癌前哨淋巴结定位作用的差别,从而为患者治疗提供相关的依据。**方法** 选择 2006 年 4 月~2007 年 12 月间我院收治的乳腺癌患者($T_1 \leq 2$ cm 或 2 cm $< T_1 \leq 5$ cm)126 例进入本研究,按年龄、肿瘤最大直径、腋淋巴结数、病理类型随机分为三组:(一)美蓝组 44 例;(二)异硫蓝组 42 例;(三)纳米碳混悬液组(卡纳琳)40 例。三组资料无统计学差异($P > 0.05$)具有可比性。全部手术操作均由同一手术组实施,按照实验组的不同,分别取美蓝 4 ml 或异硫蓝 4 ml 或纳米碳混悬液 2 ml,分 4 点注入乳晕周围皮下和乳腺组织,30 分钟后行前哨淋巴结活检术(Sentinel lymph node biopsy, SLNB)将找到的前哨淋巴结送快速冰冻病理,行行乳腺癌根治术或乳房改良根治术,结果回报后对此三组患者前哨淋巴结活检的表现率、灵敏度、准确度、假阳性率指标进行统计学分析。**结果** 美蓝组:44 例患者检出前哨淋巴结者 40 例,其发现率为 90.91%,前哨淋巴结活检的灵敏度为 93.33%(14/15),准确率为 88.64%(39/44),假阳性率为 6.67%(1/15),假阴性率为 0。异硫蓝组:42 例患者检出前哨淋巴结者 39 例,其发现率为 92.86%,前哨淋巴结活检的灵敏度为 93.75%(15/16),准确率为 90.48%(38/42),假阳性率为 6.25%(1/16),假阴性率为 0。纳米碳混悬液组(卡纳琳):40 例患者检出前哨淋巴结者 38 例,其发现率为 95.00%,前哨淋巴结活检的灵敏度为 92.86%(13/14),准确率为 92.50%(37/40),假阳性率为 7.14%(1/14),假阴性率为 0。三组间无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 通过应用美蓝、异硫蓝和纳米碳混悬液(卡纳琳)三种染料的对比研究,其发现率、灵敏度、准确度相当,而美蓝应用起来费用较低,又不影响疗效,在我国应用更广泛。

【关键词】 美蓝 异硫蓝 纳米碳混悬液 乳腺癌 前哨淋巴结活检

腋窝前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)

作者单位:哈尔滨医科大学附属第一医院乳腺科(李新)
哈尔滨医科大学附属第一医院普外科(段秀庆)

邮 编 150001 收稿日期 2008-03-16

NB)是近年来乳腺癌手术中外科领域的一个重大突破^[1],所谓前哨淋巴结是原发肿瘤引流区域中的一个特殊淋巴结,是原发肿瘤发生淋巴结转移途径中必经的第一枚淋巴结^[2],通过前哨淋巴结活检,使腋窝淋巴结阴性的乳腺癌患者免除腋窝淋巴结清扫,从而在不影响预后的情况下,提高患者生活质量

能的重要手段之一。

欧米诺汗印法是一种客观、简单、可靠的糖尿病足部自主神经功能检测手段,有助于糖尿病周围神经病变的早期筛查,其结果与糖尿病足部周围神经病变有密切关系。相对于 DNS 评分法、震动感觉阈值、10 g 尼龙丝等表方法,欧米诺汗印法可以更早的对糖尿病足部周围神经病变做出诊断,欧米诺汗印法的时间量化特点可用于评估糖尿病自主神经病变并预测糖尿病足部溃疡的发生风险。

参 考 文 献

- [1] 朱克. 神经病学自主神经系统疾病分册[M]. 北京:人民军医出版社, 2001, 146
- [2] Leonis D. Small-fiber neuropathy. Muscle Nerve, 2002, 25: 400-410
- [3] Dyck PJ, Giannini C. Pathological alterations in the diabetic neuropathies of humans, a review [J]. Neurobiol Aging, 1994, 15: 181-193
- [4] Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy [J]. Diabetes, 1997, 46 (Suppl 2): 31-37
- [5] Santiago S, Espinosa ML, Perez-Comde MC, et al. Small fiber

dysfunction in peripheral neuropathies [J]. Rev Neurol, 1999, 28 (4): 543-554

- [6] Chelicer Hervat F, Zerk N, Khemliche H, et al. Exploration of small fibers for testing diabetic neuropathies [J]. Joint Bone Spine, 2005, 72 (5): 412-415
- [7] Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathymyography of perspiration in the diabetic foot [J]. Neurology, 2003, 61: 288-290
- [8] At, Erbas T, Samskery KJ, et al. Small fiber neuropathy and neurovascular disturbances in diabetes mellitus [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001, 109 (Suppl 2): 451-473
- [9] Nashel B, yerkinl Irker C, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy [J]. Electroencephalogr Neurophysiol, 2002, 112 (3): 181-185
- [10] Sagliocco L, Sartucci F, Giampietro O, et al. Amplitude loss of electrically and magnetically evoked sympathetic skin responses in early stages of dysautonomia [J]. Clin Auton Res, 1998, 8 (1): 510
- [11] Sumner CL, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance [J]. Neurology, 2003, 61: 288-290
- [12] Dobretsov M, Romanovsky D, Simers JR. Early diabetic neuropathy: triggers and mechanisms [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13 (2): 175-191

万方数据

二型糖尿病肢体末端对称性多发神经病变诊断

欧米诺检测的精确度

尼古拉斯帕帕斯, 医学博士¹康斯坦丁诺斯帕帕斯, 医学博士²帕斯卡利斯帕西欧斯, 医学博士²埃弗斯特劳西奥 马尔泰佐斯, 医学博士¹迪米特里奥斯帕帕佐格罗夫, 医学博士¹阿波斯托洛查帕斯, 医学博士^{2,3}康斯坦丁诺斯帕帕佐格罗夫, 医学博士¹

目标 — 评估欧米诺用于诊断和定义神经病变不同阶段的末端对称多发神经病变 (DPN) 的精确度, 利用多级别似然比 (LRs) 判断完成该检验变色所需的时间。

研究设计 和方法 — 我们对251名成年二型糖尿病患者 (患者均是在2006年1月到2008年12月间从希腊雅典山大鲁波利医院的糖尿病门诊病人诊所连续招募的, 且均不存在周围动脉疾病或其它神经病变的潜在病因), 进行了年龄组诊断精确度纵向研究。我们利用神经功能缺损评分 (NDS) 和欧米诺, 对各患者进行了末端对称多发神经病变检验。还针对神经病变的各不同阶段, 计算出了完成变色所需时间的多级别似然比。

结果 — 最轻微的末端对称多发神经病变 (神经功能缺损评分 ≥ 3)、中度的 (神经功能缺损评分 ≥ 6)、或重度 (神经功能缺损评分 ≥ 9) 末端对称多发神经病变的诊断由线下方图, 分别为0.91、0.96、和0.97。多级别似然比的计算结果说明, 如果完成变色所需的时间 < 360 秒, 则不存在神经病变; 如果数值介于360和1000秒之间, 则表示已发生轻度神经病变; 介于1000和1200秒之间或 > 1200 秒的数值, 则分别表示已发生中度或重度末端对称多发神经病变。

结论 — 欧米诺可用于二型糖尿病患者末端对称多发神经病变的诊断和分期鉴别归类检验, 并有助于将相关患者及时转院到专业医疗站进行治疗。

末端对称多发神经病变 (DPN), 是糖尿病的主要致弱并发症 (1)。末端对称多发神经病变与病状的显著加剧有关, 并可指示发生糖尿病足部病灶的主要病因 (1-3)。末端对称多发神经病变的诊断, 基于旨在确定神经缺陷的临床检查。在美国糖尿病协会的临床应用建议书中, 建议每年对糖尿病患者进行一次末端对称多发神经病变筛查, 并提议通过针刺、振动觉 (使用128赫兹音叉)、或10-g单丝压觉等简单临床检验进行诊断 (1, 4)。

欧米诺 (德国 Drabenderhöhe Wicht Trigocare 国际公司) 是一种新的诊断试验, 对于末端对称多发神经病变的诊断而言具有极高的敏感度 (5-9)。人们发现, 这种简单的粘附指示剂检验可供患者在家中自行自检。诚然, 贴在双足底 10 分钟之后即可测出正常或异常状态, 从而达到筛查的目的; 不过, 有迹象表明: 延长粘附之后的观察时间, 可提高其针对神经病变的敏感度, 从而为神经病变严重性的观察提供可靠的线索。因此, 人们可尝试确定欧米诺的多级别似然比 (LRs), 以提高其诊断效用并便于将患者迅速转院到专业医疗场所 (如适用)。当前研究的目的, 旨在评估欧米诺用于诊断和定义神经病变不同阶段的末端对称多发神经病变 (DPN) 的病期的精确度, 并利用多级别似然比 (LRs) 判断完成该检验变色所需的时间。

研究设计 和方法 — 我们对成年二型糖尿病患者 (这些患者都是在2006年1月到2008年12月间, 从希腊雅典山大鲁波利医院的糖尿病门诊病人诊所连续招募的, 且均不存在周围动脉疾病、糖尿病和代谢机能门诊病人诊所、以及希腊雅典山大鲁波利大学医院的糖尿病门诊病人诊所连续招募的), 进行了年龄组诊断精确度纵向研究。符合以下任何条件之一的个体均已被排除在外: 年龄, < 17 岁或 > 75 岁; 周围动脉疾病 (至少一足的踝-臂指数 < 0.9 , 具体数值多普勒仪的测定); 其它潜在神经病变病因、甲状腺疾病、可影响出汗的药物、以及皮肤病 (神经性皮炎、干燥、硬皮病、金属过敏症、雷诺综合征、湿疹、或肢端发绀症)。该项研究的实施和报告, 均符合诊断精确度研究报告 (STARD) 标准的原则 (11)。该研究协议已获得伦理委员会批准, 并已获得了所有研究对象的知情同意。

相关数据由¹希腊雅典山大鲁波利医院 色雷斯 德莫克利斯大学 第二内科医学院代谢病、糖尿病和代谢机能门诊病人诊所; ²希腊萨洛尼卡市 萨洛尼卡 亚里山大德大学第二医学院; 以及³英国牛津大学 哈里斯曼斯科学学院 Tseu医学学会等提供。

通讯作者: 阿波斯托洛查帕斯, atsapav@gmail.com。

收到日期2010年11月23日, 采纳日期2011.3月10日

DOI: 10.2337/dci0-2205

本文还可提供补充性数据, 在线访问网址: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dci0-2205/-DC1>。

©2011 由美国糖尿病协会编写。在恰当引用相关研究成果、非牟利教育性应用, 以及不改变相关研究成果的前提下, 允许读者使用本文内容。有关详细资料, 请访问网址 <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>。

患者特性

陆续确定了总计340名患有二型糖尿病的潜在合格成年受检者，并将有关研究内容告知了这些患者。其中有251名患者同意参与该研究。依据排除判断标准，排除了三十九名患者，其中30名患者是因周围动脉疾病被排除，5名患者是因其它神经病变被排除，4名患者因皮肤病而被排除。最终有212名患者被纳入了该研究和分析（补充图1）。患者人口统计因素和主要临床特性见表1。患者的平均年龄±标准差为62±8岁，其中107（占50.5%）患者为男性，糖尿病平均患病持续时间为11±4年。所有患者都接受了基准检验（神经功能缺损评分[NDS]）和欧米诺检测。两项检验都在两星期之内进行。

神经功能缺损评分

通过神经功能缺损评分诊断出末端对称多发神经病变（DPN）。神经功能缺损评分是针对踝反射的标准化检查，同时还进行了128-赫兹音叉、针刺和温度感觉检查（脚趾）。其可靠性较高，原因是其包括了儿种不同检查，并对神经病变进行了全面鉴定，包括对大神经纤维（踝反射和振动知觉）和小神经纤维（针刺和温度感觉）机能（12）进行了检查。这与神经传导研究和皮肤活体组织检查等其它诊断试验形成了对比，后者分别仅检查大神经纤维和小神经纤维的机能（13, 14）。此外还有一点重要意义，目前神经功能缺损评分是经过验证的可为日后发生足部溃烂的风险做出较为可靠的预测的方法。不过，仅能由接受过培训的卫生保健专业人员实施神经功能缺损评分检查，而且还存在着不同观察者得出的数值明显不一致的问题，这一点倒是与其组成要素相似（16）。

基于神经功能缺损评分，按照无神经病变（神经功能缺损评分为0-2分）、轻度神经病变（神经功能缺损评分为3-5分）、中度神经病变（神经功能缺损评分为6-8分）、以及重度神经病变（神经功能缺损评分为9-10分）等标准，对患者进行分组（12, 17）。基准检验（神经功能缺损评分）由N.P.具体实施（其并不知道欧米诺结果，但可能已知道患者病历和以往的HbA_{1c}结果）。

欧米诺

如前文所述步骤，使用欧米诺进行检查（18）。患者可在脱掉鞋袜后，呆在恒定室温（25摄氏度）环境中度过为期十分钟的适应期，对两个足底的第一和第五跖骨间部位进行检测。检验时，以秒为单位记录指示剂检验从蓝色完全变为均匀而纯净的粉红色所消耗的时间，并精确到十秒。观察各患者各足变色所消耗的时间，并记录两足中更能代表神经病变状态的较长时间值。由两个医生中的其中之一（迪米特里奥斯·帕帕佐格罗夫医学博士或康斯坦丁诺斯·帕帕佐格罗夫医学博士）具体实施使用欧米诺进行的检查。且检查的实施者并不知道各位患者的神经病变状态（基准检验的结果）、患者病历、以及HbA_{1c}结果。

多级似然比截止点多级似然比检测截止点的选择，通常基于主观标准。通过事先确定选择标准，即可避免发生这种现象。在该研究开始时，我们决定拟基于从数据分析（接受者操作曲线[ROCs]）导出的数值，来选择各截止点。而这些数值还需经四舍五入，成为可代表直觉边界的数字。我们还决定：拟使用现有的截止值600秒，将已得数据与标准临床应用联系起来，并使得它们具备更高的临床适切性（19）。

统计分析

统计检验是采用“社会科学应用统计组合程序”（SPSS）版本17.0进行的。所有值均表示为“平均值±标准差”。当量浓度的鉴定，则酌情采用科尔莫戈罗夫-斯米尔诺夫或夏皮罗-维尔克检验进行。利用曼-惠特尼检验进行两组之间的比较，克鲁斯卡尔-瓦利斯检验则用于比较超过两组范围的相关项目。此后，通过邦费罗尼检验进行多组比较分析，卡方检验则被用于差别选项。凡<0.05的双尾检验P值，即视为在统计上有显著意义。还构建了接受者操作曲线，用以评价欧米诺的总体精确度，并确定最佳截止点。欧米诺的各最佳截止点均选定在约登指数最大的点（19）。采用多级似然比，来探索检验期间完成变色所需的时间与神经病变状态之间的关系。该方法的优点在于，似然比（不同的敏感度、特异性，和正负前兆值）的计算不要求对检验结果进行对分处理，从而可避免丢失有用的诊断信息。此外，对特定检验结果似然比的认识，有助于利用简单的诺模图和预检概率，进行给定患者的检验后概率计算（20）。利用CIA 软件（版本2.1.2；表2），计算出对比指标（CIs）。将>10和<0.1的似然比纳入了考虑范围，分别用于为“列入”诊断和“排除”诊断提供真凭实据。

表1—研究参与者的特性

	无神经病变 (0-2)	神经功能缺损评分			
		轻度神经病变 (3-5)	中度神经病变 (6-8)	重度神经病变 (9-10)	P(克鲁斯卡尔-瓦利斯)
性别(男/女)	3/1	50/58	33/22	21/24	0.26*
年龄(岁)	55.2±6.6†	60.2±8.6†	62.2±6.4†	68.3±4.9	<0.001
糖尿病持续时间(年)	6.0±3.3†‡	9.4±2.8†‡	12.9±2.3†	16.3±4.3	<0.001
HbA _{1c}	7.3±0.3	7.1±0.5	7.1±0.5	7.3±0.6	NS
欧米诺变色所需时间(秒)	402±106†‡	576±197†‡	1,090±295†	1,736±340	<0.001

所有数据均为平均值±标准差。 * χ^2 $P < 0.008$ 对NDS-9-10。 † $P, 0.008$ 对NDS-6-8。进行了邦费罗尼校正, 结果的报告按显著性水平0.008。

表2—欧米诺的精确度(对比指数90%)

	截止点	敏感度(%)	特异性(%)	正前兆值(%)	负前兆值(%)		
						+似然比	-似然比
神经功能缺损评分≥3	365	95 (92-97)	75 (36-94)	99 (98-100)	21 (9-43)	3.79 (0.91-15.82)	0.07 (0.04-0.14)
神经功能缺损评分≥6	1005	91 (85-95)	96 (92-98)	96 (91-98)	92 (87-95)	25.48 (11.31-57.38)	0.09 (0.06-0.16)
神经功能缺损评分≥9	1190	91 (82-96)	95 (92-97)	84 (73-91)	98 (95-99)	19.02 (10.71-33.78)	0.09 (0.04-0.21)

结果—按照神经功能缺损评分, 4名患者(2%)无神经病变(神经功能缺损评分为0-2分), 108名患者(51%)有轻度神经病变(神经功能缺损评分为3-5分), 55名患者(26%)有中度神经病变(神经功能缺损评分为6-8分), 45名患者(21%)有重度神经病变(神经功能缺损评分为9-10分)。患者年龄、糖尿病持续时间、以及各组在不同神经病变阶段完成变色所需的时间($P < 0.001$)等方面, 均存在

显著差异, 但HbA_{1c}并不存在该类差异。

欧米诺对神经病变不同阶段的诊断性能, 则依据接受者操作曲线下方的面积进行评价。任何末端对称多发神经病变(神经功能缺损评分≥3)诊断所对应的接受者操作曲线下方的面积, 均为0.91(90%对比指数0.76-1.00)。数据驱动的最佳截止点为365秒, 此时的敏感度为95%(92-97), 特异性为75%(36-94), 正前兆值为99%

(98-100), 负前兆值为21%(9-43)。中度或重度末端对称多发神经病变(神经功能缺损评分≥6)诊断所对应的接受者操作曲线下方的面积, 则为0.96(0.74-0.98)。数据驱动的最佳截止点为1005秒, 此时的敏感度为91%(85-95), 特异性为96%(92-98), 正前兆值为96%(91-98), 负前兆值为92%(87-95)。重度末端对称多发神经病变(神经功能缺损评分≥9)诊断所对应的接受者操作曲线下方的面

积, 则为 0.97 (0.95-0.99)。数据驱动的最佳截止点为 1190 秒, 此时的敏感度为 91% (82-96), 特异性为 95% (92-97), 正前兆值为 84% (73-91), 负前兆值为 98% (95-99)。

多级似然比

截止点的选择基于预先确定的标准。根据接受者操作曲线计算得出的轻度、中度和重度末端对称多发神经病变的最佳截止点, 分别为 365、1005 和 1190 秒 (图 1)。为了便于进行日常的临床应用工作, 这些数字均已四舍五入为可代表直觉边界的最为接近的值。因此, 我们决定采用 360、1000 和

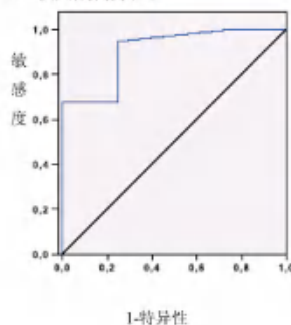
1200 秒, 并加上已广泛使用的最终分选点 600 秒。

事实上, 如果完成变色所需的时间 > 600 秒, 则表示存在某种神经病变; 完成变色所需时间等于 600-1000、1001-1200 或大于 (>) 1200 时不存在神经病变 (神经功能缺损评分为 0-2) 的似然比, 分别为 0.0 (90% 对比指数 0.00-2.39)、0.0 (0.00-2.23)、以及 0.0 (0.00-2.19) (表 3)。实际上, 600 至 1000 范围内的值, 与轻度神经病变 (神经功能缺损评分为 3-5) 增长的概率有关 (7.51 [3.23-18.00])。完成变色所需的时间在 1000 至 1200 之间的, 表示已发生中度神经病变 (神经功能缺损评

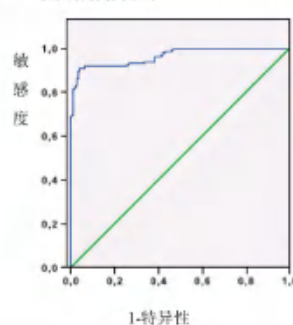
分为 6-8) (12.05 [6.37-23.17]), 完成变色所需的时间在 > 1200 的, 则明显指示已发生重度神经病变 (神经功能缺损评分为 9-10) (18.44 [9.55-36.35])。

反之, 完成变色所需的时间在 360 到 600 秒之间的, 表示未发生有中度或重度神经病变 (0.21 [90% 对比指数分别为 0.08-0.51 和 0.00 [0.00-0.22]), 并表示已发生轻度神经病变 (10.40 [4.54-24.58])。最后, 其数值小于 (< 360) 秒的, 则表示未发生中度或重度神经病变 (分别为 0.00 [0.00-0.74 和 0.00 [0.00-0.95]), 也表示未发生任何神经病变 (14.18 [4.98-28.12])。

A 接受者操作曲线



B 接受者操作曲线



C 接受者操作曲线

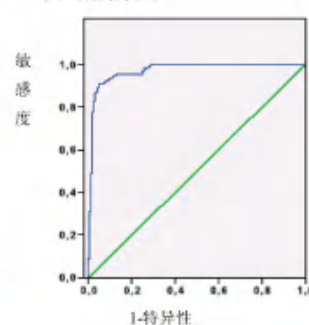


图1—任何末端对称多发神经病变 (神经功能缺损评分 ≥ 3) 诊断对应的接受者操作曲线 (A), 至少为中度末端对称多发神经病变 (神经功能缺损评分 ≥ 6) (B), 以及重度末端对称多发神经病变 (受检者均使用了欧米诺) (C)。该直线表示仅基于或然率的诊断 (曲线下方的面积为 0.50)。接受者操作曲线下方的面积如下所示: 0.91 (90% 对比指数 0.76-1.00) (A), 0.96 (0.76-0.98) (B), 和 0.97 (0.95-0.99) (C) (本图的高质量颜色显示见在线发布内容)。

表3 神经病变不同的阶段的多级似然比（90%对比指标）

完成变色所需时间 (秒)	神经功能缺损评分			
	0-2	3-5	6-8	9-10
0-360	14.18 (4.98-28.12)	3.46 (1.08-11.33)	0.00 (0.00-0.74)	0.00 (0.00-0.95)
361-600	0.90 (0.16-2.63)	10.40 (4.54-24.58)	0.21 (0.08-0.51)	0.00 (0.00-0.22)
601-1,000	0.00 (0.00-2.39)	7.51 (3.23-18.00)	0.37 (0.15-0.83)	0.00 (0.00-0.30)
1,001-1,200	0.00 (0.00-2.23)	0.09 (0.03-0.23)	12.05 (6.37-23.17)	0.44 (0.19-0.98)
>1,200	0.00 (0.00-2.19)	0.00 (0.00-0.07)	0.57 (0.28-1.09)	18.44 (9.55-36.35)

结论 — 欧米诺是一种新的检验方式，对末端对称多发神经病变诊断具备很高的敏感度（5-9）。我们当前开展的研究，是人类首次试图确定欧米诺完成变色所需时间的多级似然比。就目前情况来看，其对末端对称多发神经病变的检测和病期可起到有效作用。实际上，我们还发现任何>600秒的值，都可将所有无任何神经病变的患者排除在受检者范围之外。具体地说，介于600和1000之间、1000和1200之间或>1200秒的数值，可分别表示已发生轻度、中度和重度神经病变。相形之下，如果完成变色所需时间>1000秒，即可排除重度临床神经病变的可能性。如果数值介于360和600之间、且<360秒，则表示无神经病变或已发生轻度神经病变。我们得出的结果，也验证了以往报告认为“欧米诺的二分判读（即10分钟时正常或反常）可导致丢失重要信息”（6，8）的正确性。相反，反之，对不同时间窗的研究（如本次研究和以往进行的研究）（6，8）尽管需耗费较长的时间，但可提供有关末端对称多发神经病变阶段严重性的补充信息。将上述因素联系起来看，这些已得数据可支持对欧米诺的详细判读，从而获得更多的诊断信息。

当前研究具备几大优势。受检对象为

一大组连续性二型糖尿病患者。该研究的另一个优势在于其操作法：所有患者均接受指示剂和基准检验，由两名不知道基准检验结果或患者病历和血糖控制的医生负责进行指示剂检验的判读，且结果的报告则按照诊断精确度研究报告原则进行。其最后一大优势，则在于欧米诺新截止值定义的实际效用。后者的使用增强了末端对称多发神经病变诊断和病期所用欧米诺的诊断效用，并能加快将患者转院到专业治疗场所的过程。因此，我们有理由相信：欧米诺在用于非两分法（借助于多级似然比）时，可在二型糖尿病患者的末端对称多发神经病变诊断和病期确定方面发挥重大的作用。

本研究的局限性在于没有与备选诊断试验进行比较，但这种比较已超出了当前工作的范畴。其另一局限性则是：仅有个别患者未发生神经病变（神经功能缺损评分0-2）。这次研究涉及了一些神经病变特征，这一点与我们以往开展的研究工作相比，已有所改善（17，21）。无神经病变的极低发生率表明：该类别的欧米诺截止点计算值的可靠性可能较差，且其针对不同人口的外部适用性较低。不过，当前研究中无神经病变和轻度神经病变（即神经功能缺损评分<6）患者的人

数，与此前两次研究工作的情形颇为类似。总而言之，可以说它就是临床显著神经病变（神经功能缺损评分≥6）的阈值，依据该值即可断定患者存在足部溃烂风险（15）。相应地，1000秒阈值的较高似然比（用于检测临床显著神经病变），也进一步提升了该判读方法的重要性。

务必注意的是，欧米诺并不要求必须由接受过培训的卫生保健专业人员具体实施，且其操作简便易行。因此，可由患者及医生将其用于鉴别归类检验，以临床方式诊断相关神经病变，并在必要时将患者迅速转院到专业治疗机构（22）。此外，与当前临床应用建议通用的检验相比较（4），欧米诺还具备另外一个优势，那就是可提供一些有关自发神经病变的补充信息，如以往研究所述（7，8）。为避免被低估，糖尿病患者也可出现自发神经病变，其与最近被再次证实的致死率增加有关。因而，欧米诺可作为附加诊断试验使用。最后，欧米诺可提供患者自身即可理解的即期直观结果。由于这个缘故，它可以唤起患者对足部护理的兴趣，并可促进糖尿病足部并发症的患者教学。

可将当前研究成果的现实意义概述如下。对于二型糖尿病患者而言，欧米诺完成变色所需的时间，可在其日常

医疗期间测量出来。在这种测量的基础上,在鉴别归类检验(<360秒)呈负值、未发生末端对称多发神经病变或仅发生轻度末端对称多发神经病变的患者,就无需接受基准检验检查,且除了最佳血糖控制、定期足部检查、足部卫生训练等常规措施外,无需接受特殊医疗(4, 24, 25)。在这种程度上,假使医生使用和患者家中自检之间存在极佳的相关性(10),则欧米诺可由患者自己使用并排除任何神经病变。如果完成变色的时间并非<360秒,则应鼓励患者拜访专家并寻求适当的医疗。变色时间在360到600秒之间的患者可能已发生轻度末端对称多发神经病变,故应在后续访问时重新接受鉴定。同样,该数值在600到1000秒之间的患者,可能已发生轻度或中度末端对称多发神经病变,因此需通过基准检验接受重新鉴定,并接受其治疗医生的监控。变色时间在1000到1200秒之间的患者,则已发生中度末端对称多发神经病变,需接受更加全面的医疗。应将这些患者移送给糖尿病专家和/或足病医生进行初步专家鉴定,以确定必要的后续措施实施频度。最后,得分>1200秒的患者可能已发生重度末端对称多发神经病变,应被迅速转移到专业的足疗组进行鉴定,并安排周密的专家后续治疗措施(4, 24, 25)。指示剂检验操作简便,有助于及时、正确地识别出高风险患者。

总之,我们的研究成果便于将欧米诺用作鉴别归类检验工具,有助于及时、正确地识别出高风险患者。完成变色所需的时间和多级似然比,可对糖尿病末端对称多发神经病变的检测和病期确定,起到实质性的协助作用。有关欧米诺对末端对称多发神经病变患者的后续治疗的效用、以及应采用的

最佳检验频度,将在日后予以说明。最后,还需开展远景研究,以论证欧米诺检验能否给出确切的结果。

鸣谢 — 尼古拉斯·帕帕纳医学博士

是Trigocare国际公司的咨询部成员兼发言人,同时担任Pfizer的发言人。目前并不存在涉及到本文的、有关其它潜在利益冲突的报道。尼古拉斯·帕帕纳医学博士构思了本研究,设计了纳入和排除标准,多方数据采集,撰写了主要修订内容并给出了评注,全面通读了所有数据,负责落实数据的完整性和数据分析的精确度,并作出了提交出版的最终决定。帕斯卡利斯·帕西欧斯医学博士构思了该研究,在埃弗斯特劳西奥斯·马尔泰佐斯医学博士、康斯坦丁诺斯·帕勒塔斯医学博士、以及阿波斯托洛斯·查帕斯医学博士的指导下进行统计分析,并撰写了本报告的初稿。迪米特里奥斯·帕帕佐格罗夫医学博士设计了纳入和排除标准,并致力于数据采集工作。康斯坦丁诺斯·帕帕塞奥佐鲁医学博士致力于数据采集工作。康斯坦丁诺斯·帕勒塔斯医学博士设计了纳入和排除标准。阿波斯托洛斯·查帕斯医学博士构思了本研究,撰写了主要修订内容并给出了评注,全面通读了所有数据,负责落实数据的完整性和数据分析的精确度,做出了提交出版的最终决定,并担任担保人。各作者均提供了重要的智力投入,并审定了原稿的编定版本。

在此,本文全体作者向希腊亚历山大鲁波利斯大学医院糖尿病诊所的迪米特里奥斯·克里斯塔基迪斯医生,表达由衷的谢意。

参考文献见英文版本

(译件)

本文发表在 *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007 Jan;115(1):58-61.

新型诊断膏贴（欧米诺）对

诊断 2 型糖尿病患者神经病变严重性的作用

Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotis C,
Christakidis D, Piperidou H, Maltezos E.

1Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, University
Hospital of Alexandroupolis, Greece.

排汗功能诊断的新方法（欧米诺）经证实，作为诊断糖尿病周围神经病变的新手段，具有高度的敏感性和可重复性。本研究目的是检查该诊断膏贴对反映 2 型糖尿病患者神经病变严重性的作用。本研究包括 120 名糖尿病患者（58 名男性），平均年龄 67.3 ± 5.9 岁，糖尿病平均病程 13.1 ± 3.2 年。根据密歇根分类系统，神经病变通过临床检验和神经传导研究确诊。患者的足底分别贴上欧米诺诊断膏贴，记录颜色完全变化的时间，根据研究人群的颜色变化时间分布进行分段。研究显示 37 名患者为 0 级，44 名患者 1 级，28 名患者 2 级，11 名患者为 3 级。根据颜色完全变化时间分段标准为 436.5 ± 62.9 秒（0 级）， 740 ± 88.1 秒（1 级）， 1192.5 ± 161 秒（2 级）， 1817.3 ± 127.4 秒（3 级）（ $p=0.001$ ）。临界值为低于 530 秒颜色完全改变的患者诊断为 0 级神经病变的敏感性为 97%，特异性为 100%。临界值为低于 1000 秒颜色完全改变的患者诊断为 1 级神经病变的敏感性为 100%，特异性为 97%。临界值为低于 1440 秒颜色完全改变的患者诊断为 2 级神经病变的敏感性为 93%，特异性为 100%。临界值为高于 1440 秒颜色完全改变的患者诊断为 3 级神经病变的敏感性为 100%，特异性为 99%。欧米诺膏贴颜色完全变化的时间和密歇根分类的神经病变高度显著相关（Kendall's tau-b=0.848, $p=0.001$ ）。

结论：试验显示该膏贴能有效评估 2 型糖尿病患者神经病变严重性。膏贴和密歇根分类标准有极佳的一致性。这些结果预示着膏贴对诊断糖尿病神经病变能扮演重要角色。

(译件)

本文发表在 *Diabetes Educ.* 2007 Mar-Apr;33(2):257-8, 260, 262 passim.

新型指示剂（欧米诺）： 对 2 型糖尿病患者小纤维神经损伤有意义的诊断工具

Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Christakidis D, Monastiriotes C, Maltezos E.

Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, Greece.
papanasnikos@yahoo.gr

目的： 本研究的目的是评估用于测试用于检测泌汗功能的欧米诺在诊断 2 型糖尿病患者小纤维神经损伤的作用。

方法： 本研究包括 123 名 2 型糖尿病患者（59 名男性，平均年龄 64.3 ± 8.6 岁，平均病程 12 ± 6.1 年）。泌汗功能障碍通过欧米诺诊断剂进行评估。神经病变通过神经病变障碍分数进行诊断，小纤维损伤通过温度感觉（Tipterm 冷热感觉仪器）和痛觉（Neurotip）进行检测。

结果： 泌汗功能障碍频率在有神经病变的患者（95%）中比没有神经病变的患者高（30.2%）。欧米诺诊断剂对神经病变的敏感性为 95%，特异性为 69.8%。使用欧米诺测得的神经病变的频率（74.8%）比使用常规临床检查测得的频率（65.4%）显著要高（ $P=0.18$ ）。泌汗功能障碍在有小纤维神经损伤的患者（99%）比没有小纤维神经损伤的患者（21.7%）更容易发生（ $P=0.01$ ）。欧米诺对小纤维神经损伤的敏感性为 99%，特异性为 78.3%。使用欧米诺诊断剂（80.5%）和临床检查（81.3%）诊断小纤维神经损伤的频率之间没有明显差异（ $p=0.999$ ）。

结论： 欧米诺诊断剂对 2 型糖尿病患者小纤维神经损伤检测具有高度敏感性和特异性。

简短标题：评估神经病变程度的指示膏贴

简报：利用新型欧米诺指示膏贴评估2型糖尿病患者神经病变的阶段严重性

N. Papanas¹, G. Giassakis², K. Papatheodorou¹, D. Papazoglou¹
C. Monastiriotis¹, D. Christakidis³, H. Piperidou², E. Maltezos¹

¹Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace,
University Hospital of Alexandroupolis, Dragana, Alexandroupolis 68100, Greece

²Department of Neurology, Democritus University of Thrace, University Hospital
of Alexandroupolis, Dragana, Alexandroupolis 68100, Greece

³Diabetic Department, University Hospital of Alexandroupolis, Dragana,
Alexandroupolis 68100, Greece

关键词：糖尿病，糖尿病神经病变，神经传导研究

摘要

欧米诺作为一种新型运动神经分泌汗功能的指示膏贴，是一种具有高度敏感性和重现性的糖尿病周围神经病变的诊断工具。本论文的目标是，研究指示膏贴在评价2型糖尿病患者神经病变阶段严重性中的作用。

120名（58名为男性）2型糖尿病患者参与本研究，他们的平均年龄为 67.3 ± 5.9 岁，平均糖尿病史为 13.1 ± 3.2 年。根据密歇根（Michigan）分级系统，神经病变用临床检查和神经传导研究进行诊断和分段。同时，用指示膏贴对病人进行足底部分检查，记录颜色完全变化的时间，根据研究人群的测量值的分布情况，完全变色的时间按相同的出现频率被分成10组。37名患者被定为0级神经病变，44名患者定为1级神经病变，28名患者为2级神经病变和11名患者为3级神经病变，颜色完全改变所需要的时间分别为 436.5 ± 62.9 秒、 740 ± 88.1 秒、 1192.5 ± 161 秒和 1817.3 ± 127.4 秒（ $p=0.001$ ）。低于530秒为颜色完全变化的阈值时，0级神经病变诊断的灵敏度为97.3%，特异性为100%。低于1000秒为颜色完全变化的阈值时，1级神经病变诊断的灵敏度为100%，特异性为97.4%。低于1440秒为颜色完全变化的阈值时，2级神经病变诊断的灵敏度为92.9%，特异性为100%。高于1440秒为颜色完全变化的阈值时，3级神经病变诊断的灵敏度为100%，特异性为99%。颜色完全变化所需时间与神经病变密歇根分级有非常明显的关系（Kendall's $\tau_{b=0.848}$, $p=0.001$ ）

结论

指示膏贴可以用于2型糖尿病病人神经病变分段严重性的评估。指示膏贴和密歇根分级系统充分吻合，这些结果说明，指示膏贴可以在糖尿病神经病变评估中显示重要作用。

介绍

周围神经病变是糖尿病最常见的慢性并发症之一。它的发病率快速上升，是足部溃疡的主要发病机理之一。常规临床检查是诊断神经病变的基础。为了对神经病变进行更详细的评估和研究，需要对神经病变进行分级。梅约医学中心和密歇根分段系统均可用

于流行病学研究。

最近的研究显示利用运动神经分泌汗功能的新型欧米诺指示膏贴可用于神经病变的诊断测试。有趣的是，报道显示该膏贴具有良好的重现性。本研究组以前的工作证明，指示膏贴和神经病变的严重性有关系，因此，本研究的目的是考察在密歇根分级系统中，指示膏贴在评价2型糖尿病患者神经病变分段严重性中的作用。

病人和方法

120名（58名男性，62名女性）2型糖尿病患者参与本研究，他们的平均年龄为 67.3 ± 5.9 岁，平均糖尿病史为 13.1 ± 3.2 年。病人来自瑞士色雷斯德谟克利特大学的国际医学二部和瑞士阿历山德鲁波利斯综合医院糖尿病科。本研究经过伦理委员会的批准，所有病人均签署了同意书。

排除标准是：大于75岁或小于17岁；下肢周边血管阻塞；其他引起神经病变的潜在因素（终末期肾衰、酗酒、维生素B12缺乏、恶性肿瘤）；甲状腺疾病；药物（皮质甾类、抗组胺药、精神作用性药物会影响出汗）；周围神经损伤（外伤、轻度瘫痪、脊椎压迫、带状疱疹、多发性神经根病）；皮肤疾病（神经性皮炎、牛皮癣、硬皮病、金属敏感症、雷诺综合症、多汗、手足发绀）。

新型欧米诺指示膏贴检查按下述方法进行操作：患者脱去鞋袜，在恒定室温（25℃）中休息10分钟，指示膏贴在两只脚底的第一和第二跖骨头之间进行，记录膏贴从蓝色完全变成粉红色需要的时间，以秒为单位，精确到10秒。

根据密歇根分级系统，神经病变的诊断和分级以临床检查和神经电传导研究为基础。如前所述，密歇根分级系统包含详细的临床检查（振动阈值、疼痛、轻微接触、肌肉强度和腱反射）和神经传导研究。根据临床要点的数目和神经传导异常，密歇根分级为：0级无神经病变、1级轻度神经病变、2级中度神经病变和3级严重神经病变。利用社会科学统计包SPSS 11.0进行统计分析，以ANOVA和不成对t-试验来分析正常分布数值变量，完全变色时间和神经病变密歇根分级的关系以Kendall's tau-b系数来评价。数据以平均值±标准偏差表示。统计意义水平为5%（ $p < 0.05$ ）。

结果

37名患者被定为0级神经病变，44名患者定为1级神经病变，28名患者为2级神经病变和11名患者为3级神经病变，颜色完全改变所需要的时间分别为 436.5 ± 62.9 秒、 740 ± 88.1 秒、 1192.5 ± 161 秒和 1817.3 ± 127.4 秒（ $p = 0.001$ ）。每个分级之间的区别非常明显（ $p < 0.01$ ）。

根据研究人群的测量值的分布情况，完全变色的时间按相同的出现频率被分成10组，分别为：第一组小于等于400秒，第二组大于400秒小于等于470秒，第三组大于400秒小于530秒，第四组大于530秒小于等于650秒，第五组大于650秒小于等于730秒，第六组大于740秒小于等于830秒，第七组大于830秒小于等于1000秒，第八组大于1000秒小于等于1190秒，第九组大于1190秒小于等于1440秒，第十组大于1440秒。病人的指示膏贴颜色完全变化时间的分布如图1所示。

低于530秒为颜色完全变化的阈值时，0级神经病变诊断的灵敏度为97.3%，专一

性为100%。低于1000秒为颜色完全变化的阈值时，1级神经病变诊断的灵敏度为100%，专一性为97.4%。低于1440秒为颜色完全变化的阈值时，2级神经病变诊断的灵敏度为92.9%，专一性为100%。高于1440秒为颜色完全变化的阈值时，3级神经病变诊断的灵敏度为100%，专一性为99%。

颜色完全变化所需时间与神经病变密歇根分级有非常明显的相关性（Kendall's τ -b=0.848， $p=0.001$ ）。十等分和神经病变密歇根分级的相关性也同样明显（Kendall's τ -b=0.877， $p=0.001$ ）。

讨论

本研究证明指示膏贴和密歇根神经病变分级具有明显的相关性。因此，该新型膏贴能用于神经病变分段严重性评估。众所周知，欧米诺的检查非常简单。实际上，临床医生仅需要记录膏贴颜色完全变化的时间。颜色变化是基于一个化学反应，该反应已经被证实相同受试者和不同受试者之间具有高度重现性。因此，在常规临床中，记录诊断膏贴颜色变化时间是非常有效的评估神经病变严重性的工具。

我们曾经报道诊断膏贴和神经病变严重性有关。以前的报道运用了糖尿病神经病变索引（Diabetic Neuropathy Index, DNI），那是一种被建议广泛使用的密歇根两步定量临床评价和电生理学评价的筛选测试。DNI计数高（ >5 ）的患者颜色完全变化时间明显长于DNI计数低的患者。本研究进一步肯定了上述的相关性，利用全部密歇根临床和电生理系统来对神经病变进行诊断和分级。它进一步确定颜色变化的阈值，这个数值和密歇根神经病变分级密切相关。欧米诺神经病变诊断膏贴的灵敏度很高，但特异性较低，因为诊断膏贴能检测到相当一部分用常规临床检查不能发现的神经病变。这些结果以一只脚的颜色完全变化时间超过600秒为神经病变的标准。

在本研究中，根据测量点的分布把颜色完全变化时间按出现频率等分成10份，因而可以确定时间阈值，该值可以灵敏有效地（ $>90\%$ ）确定神经病变的分组严重性。本研究的临床意义可以总结如下：新型诊断膏贴不仅可以对2型糖尿病神经病变进行检查，还可以对神经病变的分段严重性进行评估。严重性评估易于操作，不需要特别的检查手段，只需要测定膏贴颜色完全变化时间。即使需要进一步研究，这些发现都说明此诊断膏贴在评估神经病变严重性中不需要任何特殊仪器。

总的来说，诊断膏贴能有效评估2型糖尿病患者神经病变分段严重性的程度。诊断膏贴的结果和密歇根分级系统非常吻合。这些结果说明此诊断膏贴能应用于糖尿病神经病变的评估。

参考文献

- American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988; 37: 1000-1004.
- Bax G, Fagherazzi C, Piarulli F, Nicolucci A, Fedele D: Reproducibility of Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). *Diabetes Care* 1996; 19: 904-905.
- Boulton JAM. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. *Diabetologia* 2004;

patients. Diabetes Care 1993; 16: 1187-1189.
 Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF, Williams DRR, Sonksen PH:
 A multicentre study of prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the
 United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia 1993; 36:150-154.
 Zick R, Schper Th, Deeters U: Periphere diabetische Neuropathie. Die Schweißsekretion
 am Fuß messen. Klinidarzt 2003; 32: 192-194

通信联系人
 Dr. Nikolaos Papanas
 Ethnikis Antistasis 44
 Alexandroupolis 68100
 Greece
 Tel.: +302551084972
 Fax: +302551074723
 Email: papanasnikos@yahoo.gr

*段欧米诺十等分交叉表										
	欧米诺十等分									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
阶段0 n	13	11	12	1	0	0	0	0	0	0
%with D	100%	100%	100%	8.3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
阶段1 n	0	0	0	11	11	13	9	0	0	0
%with D	0%	0%	0%	91.7%	100%	100%	69.2%	0%	0%	0%
阶段2 n	0	0	0	0	0	0	4	11	12	1
%with D	0%	0%	0%	0%	0%	0%	30.8%	100%	100%	8.3%
阶段3 n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11
%with D	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	91.7%
总数 n	13	11	12	12	11	13	13	11	12	12
%with D	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

表1.欧米诺颜色完全变化时间十等分的病人分布情况。

新型欧米诺指示膏贴与2型糖尿病患者神经病变的临床和电生理学诊断的相关性

Nikolaos Papanas, MD, PhD¹, Georgios Giassakis, MD, PhD²,
Konstantinos Papatheodorou, MD¹, Dimitrios Papazoglou¹,
MD, PhD¹, Christodoulos Monastiriotis MD¹, Dimitrios
Christakidis MD³, Haritomeni Piperidou, MD, PhD², Efstratios Maltezos, MD, PhD¹
¹Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, Greece
²Department of Neurology, Democritus University of Thrace, Greece
³Diabetic Department, University Hospital of Alexandroupolis, Greece

通信联系人: Nikolaos Papanas, MD PhD

Ethnikis Antistasis 44
Alexandroupolis 68100
Greece
Tel.: +302551084972
Fax: +302551074723
Email: papanasnikos@yahoo.gr

摘要

目的: 评价新型欧米诺指示膏贴与2型糖尿病患者神经病变的临床和电生理学诊断的相关性。
病人和方法: 120名2型糖尿病患者(58名为男性)参与本研究, 他们的平均年龄为 67.3 ± 5.9 岁, 平均糖尿病史为 13.1 ± 3.2 年, 以神经病变计数(neuropathy disability score, NDS)诊断糖尿病神经病变。神经传导研究(nerve conduction study, NCS)在桡骨、尺骨、腓肠肌和深层腓骨总神经中进行。患者同时以新型诊断膏贴检查, 记录膏贴从蓝色完全变成粉红色的时间, 至少有一只脚的膏贴颜色完全变化时间超过600秒以上的患者, 可确诊为神经病变。
结果: 83名患者(69.2%)临床检查诊断为神经病变。神经病变诊断膏贴的灵敏度是95.2%, 特异性为67.6%。NCS进行临床神经病变诊断的灵敏度是94%, 特异性为62.1%, 以诊断膏贴来检查异常NCS患者的灵敏度为97.8%, 特异性为98.9%。
结论: 新型诊断膏贴对神经病变的临床和电生理学诊断都具有很高的灵敏度, 并且临床检查具有中等特异性, 电生理学诊断具有很高的特异性。诊断膏贴和NCS检查的结果高度一致。最后, 膏贴颜色完全变化时间与神经传导损伤具有相关性。
关键词: 糖尿病、糖尿病外周神经病变、神经传导研究

介绍

足部溃疡和截肢是最常见的糖尿病慢性病变, 具有很高的发病率。神经病变是其中重要的发病机理。最重要的神经病变诊断手段是常规临床检查。神经传导研究可以诊断早期神经损伤, 在神经病变的诊断中也很有用。可是, 它不是广泛适用的手段, 所以不能作为筛选方法大面积推广。

最近,一种测定汗液分泌量的新型欧米诺诊断膏贴可以用于神经病变的测试。有趣的是,该诊断膏贴可以用于相当一部分临床检查结果为正常的神经病变患者身上。该新型诊断膏贴也显示出与神经病变临床严重性有一定关系。而且,该测试具有良好的重现性。因此,本研究的目标是评价新型欧米诺指示膏贴与2型糖尿病患者神经病变的临床和电生理学诊断的相关性。

病人和方法

120名(58名男性,62名女性)2型糖尿病患者参与本研究,他们的平均年龄为 67.3 ± 5.9 岁,平均糖尿病史为 13.1 ± 3.2 年。病人来自瑞士色雷斯德谟克利特大学的国际医学二部和瑞士阿历山德鲁波里斯综合医院糖尿病科。对照组由30名健康志愿者组成(15名为男性,平均年龄为 63.8 ± 4.6 岁)。本研究经过伦理委员会的批准,所有病人均签署了同意书。排除标准是:周围动脉硬化闭塞性疾病、长期酗酒、甲状腺疾病、维生素B12衰竭、腰椎间盘突出和其他引起外周神经病变的因素。以神经病变计数(neuropathy disability score, NDS)诊断糖尿病神经病变。如前所述,这是一个标准检查,包括足踝反射、128-Hz音叉、针刺、大拇指温度感觉(冷的音叉)。NDS ≥ 6 时诊断为神经病变。新型欧米诺指示膏贴检查按下述方法进行操作。患者脱去鞋袜,在恒定室温(25℃)中休息10分钟,指示膏贴在两只脚底的第一和第二跖骨头之间进行,记录膏贴从蓝色完全变成粉红色需要的时间。如果在600秒内颜色完全变化则视为反应正常。至少有一只脚颜色变化时间长于600秒则诊断为神经病变。神经传导研究(nerve conduction study, NCS)包括传导速度、潜伏期和动作电位振幅,它以带有温度控制和特定距离的Neuropack电生理仪(Nihon Kohden 公司生产)来控制肌肉运动传导,记录非支配性肢体的桡骨、尺骨、腓肠肌和深层腓骨总神经中的肌肉运动传导和桡骨、尺骨、腓肠肌神经的感觉传导。在a)中央6cm; b)肱桡肌和二头肌腱之间; c)喙肱肌和三头肌的中间边缘进行刺激,记录伸指肌桡骨神经来研究肌肉运动传导。在尺骨神经研究肌肉运动传导,在a)中央8cm;在手腕b)下部和c)肘关节上面进行刺激,记录外展肌小指展肌。在深层腓骨总神经研究肌肉运动传导,在a)中央7cm;在腓骨头b)下部和c)上面进行刺激,记录趾短伸肌。在上述神经的中心和末梢进行肌肉运动传导研究,是为了排除压迫性神经病变。排除这些情况后,末梢运动神经传导用于糖尿病神经病变的评估。在桡骨神经中进行感觉传导研究,逆向刺激末梢前臂的侧面,在手背面的第一和第二掌骨之间记录。在尺骨神经中进行感觉传导研究,顺向传导刺激第五指,在手腕记录。在腓肠神经中进行感觉传导研究,逆向刺激下肢末端的背部表面,在足踝侧面记录。所有正常的传导速度和动作电位振幅记录为0,不正常的记录为1。使用的正常范围是平均标准值 ± 2 标准偏差。异常计数的总值用于确定全部NCS计数(范围是0-14)。总NCS计数 ≥ 3 为开始出现神经病变。NCS计数在3-5之间为中度神经传导损伤, NCS计数大于6为严重损伤。三种诊断测试(临床检查、欧米诺、NCS)都是双盲测试。

利用社会科学统计包SPSS 11.0进行统计分析,数值变量的显著性差异用chi-square

测试来评估 (2×2 列联表用耶兹校正进行校正)。以ANOVA和不成对t-试验来分析正常分布数值变量。数据以平均值 $\pm$ 标准偏差表示。统计意义水平为5% ($p < 0.05$)。

结果

83名患者 (69.2%) 临床检查出现神经病变。欧米诺检查结果异常的患者中, 79名 (95.2%) 出现神经病变, 12名 (32.4%) 没有神经病变。指示膏贴诊断神经病变的灵敏度为95.2%, 特异性为67.6%。阳性预测值为86.8%, 阴性预测值为86.2%。

NCS检查结果异常的患者中, 78名 (94%) 出现临床神经病变, 14名 (37.8%) 没有神经病变。NCS诊断神经病变的灵敏度为94%, 特异性为62.1%。阳性和阴性预测值分别为84.8%和82.1%。在90名 (97.8%) NCS检查异常和1名 (1.1%) NCS检查正常的患者中 ($p = 0.001$), 欧米诺检查显示异常。异常NCS患者的欧米诺检查灵敏度为97.8%, 特异性为98.9%。阳性预测值为98.9%, 阴性预测值为98.9%。

诊断膏贴完全变色时间在出现神经病变患者 (1450 ± 320 秒)、没有神经病变患者 (462 ± 70 秒) 和健康对照组 (242 ± 36 秒) 中显著不同 ($p = 0.001$)。出现神经病变患者和无神经病变患者之间 ($p = 0.002$)、出现神经病变患者和对照组之间 ($p = 0.001$) 以及无神经病变患者和对照组之间 ($p = 0.01$) 的变色时间明显不同。类似的, 异常NCS检查患者 (1830 ± 328 秒)、正常NCS检查患者 (490 ± 85 秒) 和健康对照组 (223 ± 40 秒) 的变色时间也明显不同。异常NCS患者与正常NCS患者之间 ($p = 0.01$)、异常NCS患者和对照组之间 ($p = 0.001$) 以及正常NCS患者和对照组之间 ($p = 0.02$) 的变色时间也存在明显差别。在异常NCS检查的患者中, 严重神经病变患者 (1983 ± 386 秒) 的颜色完全变化时间明显长于中度神经病变患者 (892 ± 179 秒)。

讨论

本研究显示新型指示膏贴对神经病变诊断具有很高的灵敏度 (95.2%) 和中等的特异性 (67.6%), 这些结果与以前的报道相符。曾有报道提出, 诊断膏贴的特异性不可能更高, 因为膏贴能够诊断相当一部分在临床检查中显示无神经病变的患者。本研究中也出现这种情况, 32.4%没有明显临床神经病变迹象的患者, 用指示膏贴能诊断出神经病变。指示膏贴的这种诊断能力是由于它测定的是运动神经排汗功能。实际上, 有迹象表明糖尿病患者最先出现运动神经排汗功能障碍, 因此即使临床检查显示为正常的患者, 通过诊断膏贴也能检查出神经病变。细纤维损伤会引起排汗功能障碍, 最近的生理学研究进一步证实这个观点, 细纤维损伤会发生在临床检查正常的糖尿病患者或早期葡萄糖耐受损伤的患者身上。

在37.8%无临床病症的患者身上, NCS能诊断出神经病变, 这是意料之中的事情, 因为NCS可以对临床症状不显的神经病变进行早期诊断, 因此, NCS诊断临床神经病变的特异性为62.1%, 类似于诊断膏贴。同预计的一样, NCS对临床神经病变的灵敏度很高, 这与Valk等的发现一致。有趣的是, NCS的灵敏度、特异性和诊断值与欧米诺很接近。

相对于电生理学检查正常的患者, 欧米诺检查异常更常见于神经传导损伤的患者。更重要的是, NCS检查异常的患者, 其诊断膏贴检查灵敏度和特异性都非常高, 分别为

97.8%和98.9%。实际上,除一个病人外,诊断膏贴可以诊断所有NCS计数异常的患者。因而,欧米诺检查结果和NCS结果非常一致。从这个观点看来,也许诊断膏贴能替代NCS检查临床症状不显的神经病变。而且,正如NCS那样,考察诊断膏贴是否能够用于评估足部并发症的发生风险是很有意义的。

临床神经病变患者的膏贴颜色完全变化时间明显长于无临床神经病变患者,这个结果与前面的发现一致。而且,异常NCS检查患者的膏贴颜色完全变化时间明显长于正常NCS检查患者。因此,欧米诺颜色完全变化时间变长与神经病变的临床和电生理学诊断都有关系。

我们曾经报道膏贴颜色完全变化时间与神经病变临床严重性有关。本研究把此相关性扩展到神经传导损伤的严重性。神经传导损伤严重的患者,其膏贴颜色完全变化时间明显长于神经传导损伤中等患者。因此,颜色完全变化时间是神经传导损伤严重性的指标。

我们的发现对临床诊断的意义是:诊断膏贴可以作为一个高灵敏的神经病变临床和电生理学的诊断工具。值得指出的是,该膏贴与NCS检查结果非常一致。然而,与可以广泛应用、重现性高和易于使用的欧米诺诊断膏贴相比,NCS不是一种通用方法。因此,诊断膏贴可以提高易病变糖尿病人群神经病变诊断的灵敏度。就这个方面来说,膏贴的灵敏度和高重现性可以使其作为一种诊断手段被推广,这个观点也在圣安东尼奥的一致宣言被阐明。

总的来说,新型欧米诺诊断膏贴对神经病变的临床和电生理学诊断都具有很高的灵敏度,它对神经病变的临床诊断具有中等的特异性,对神经病变的电生理学诊断具有很高的特异性。而且,诊断膏贴的结果与NCS结果非常一致。最后,膏贴颜色完全变化时间与神经传导损伤的严重性有关。这些结果进一步证实,诊断膏贴可以在临床中用于神经病变的及时诊断。因此,该新型膏贴在足部并发症高危患者的检测中具有重要的价值。

参考文献

- Abdel-Rahman TA, Collins KJ, Cowen T, Rustin M. Immunohistochemical, morphological and functional changes in the peripheral sudomotor neuro-effector system in elderly people. *J Auton Nerv Syst* 1992; 37: 187-197.
- American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988; 37: 1000-4.
- Boulton AJM. The diabetic foot: from art to science. The 18th camillo Golgi lecture, *Diabetologia* 2004; 47:1343-1353.
- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005; 366 (9498): 1719-24.
- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R et al. Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005b; 28: 956-62.
- Braune HJ, Horter C. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. *J Neurol Sci* 1996; 138: 120-124.

157-162.

Rota E, Qualri R, Fanti E, Isoardo G, Poglio F, Tavella A et al. Electrophysiological findings of peripheral neuropathy in newly diagnosed type II diabetes mellitus. J Peripher Nerv Syst. 2005; 10: 348-53.

Shimada H, Kihara M, Kosaka, Ikeda H, Kawabata K, Tsutada T, Miki T: Comparison of SSR and QSART in early diabetic neuropathy: value of length-dependent pattern in QSART. Auton Neurosci 2001; 92: 72-75.

Summer CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology 2003; 60: 108-111.

Valk GD, Nauta JJP, Strijers RLM, Bertelsmann FW, Clinical examination versus neurophysiological examination in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. Diabet Med 1992; 9:716-21.

Veves A, Manes C, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJ. Painful neuropathy and foot ulceration in diabetic patients. Diabetes Care 16: 1187-1189,1993.

Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF, Williams DRR, Sonksen PH: A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia 1993; 36: 150-154.

Zick R, Schper Th, Deeters U: Periphere diabetische Neuropathie, Die schweißsekretion am fuß messen . Klinikarzt 2003; 32: 192-194.

患者	有神经病变	无神经病变	统计学评价*
欧米诺结果异常	79 (95.2%)	12 (32.4%)	p=0.001
欧米诺结果正常	4	25	
NCS 结果异常	78 (94%)	14 (37.8%)	p=0.001
NCS 结果正常	5	23	

* 神经病变患者与无神经病变患者

表1 有神经病变和无神经病变的糖尿病患者的欧米诺和NCS检查结果

Title	Journal	Details
Nicholas Tentolouris, Vasilis Achtsidis, Kyriaki Marinou, Nicholas Katsilambros 1st Department of Propædeutic Medicine, Athens University Medical School, Laiko General Hospital, Athens, Greece "Evaluation of the Self-administered Indicator Plaster Neuropad for the Diagnosis of Neuropathy in Diabetes" 对可以家用的欧米诺用于诊断糖尿病神经病变的评估	Diabetes Care	Diabetes Care. 2008 Feb;31(2):236-7.
Jirkovská A, Boucek P. Centrum diabetologie Institutu klinické experimentální medicíny Prague, Czech Republic "Examination of tactile disorders in diabetic patients and cooperation with a neurologist" 与神经学专家合作检查糖尿病患者触觉障碍	Vnitr Lek.	Vnitr Lek. 2007 May;53(5):489-94.
Eckhard, M1, Lengler A1, Ullersch, J1, Bretzel R. G1, Mayser, P2 1Third Medical Department, Diabetes-Center 2Center of Dermatology and Andrology, Justus Liebig University, Giessen, Germany "Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus - results of two independent investigations" 糖尿病患者足部真菌感染-来自两个独立研究的结果	Mycoses	Mycoses, Volume 50, Supplement 2, September 2007, pp. 14-19(6)
Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotis C, Christakidis D, Maltezos E. Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis, Dragana, Alexandroupolis, Greece "A comparison of the new indicator test for sudomotor function (Neuropad) with the vibration perception threshold and the clinical examination in the diagnosis of peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes". 2 型糖尿病患者周围神经病变的诊断中出汗功能检测方法欧米诺测定贴与震动感觉阈值和临床检测方法的对比	Experimental & Clinical Endocrinology and Diabetes	Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008 Feb;116(2):135-8.
C. Quattrini1, 4, M. Jeziorska2, M. Tavakoli1, 4, P. Begum3, A. J. M. Boulton1, 4 and R. A. Malik1, 4. (1)Division of Cardiovascular Medicine, Core Technology Facility, University of Manchester, 46 Grafton Street, Manchester, (2)Division of Regenerative Medicine, University of Manchester, Manchester, (3)Department of Gastrointestinal Sciences, Clinical Sciences Building, Salford Royal Hospitals, Salford, (4)Manchester Diabetes Centre, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK "The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy". 欧米诺测试: 一种可视的用于人类糖尿病神经病变诊断的测试方法	Diabetologia	Diabetologia Volume 51, Number 6 / June, 2008

neuropad

Test

Title	Journal	Details
Spallone V, Morganti R, Siampili M, Fedele T, D'Amato C, Cacciotti L, Malello MR. Endocrinology, Department of Internal Medicine, Tor Vergata University, Rome, Italy "Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy". 欧米诺作为糖尿病自主和感觉运动神经病变诊断的工具	Diabetic Medicine	Diabet Med. 2009 Jul;26(7):686-92
Alberto Piaggese, Banchellini Elisa, Macchiarini Silvia, Dini Valentina, Rizzo Loredana, Tedeschi Anna, Scatena Alessia, Goretti Chiara, Campi Fabrizio, Romanelli Marco MD, Department of Endocrinology and Metabolism, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Via Paradisa, Pisa 2-56124, Italy „Use of Nanotechnology-Designed Footsock in the Management of Preulcerative Conditions in the Diabetic Foot: Results of a Single, Blind Randomized Study" 纳米技术设计的袜子用于糖尿病足溃疡预防的管理: 一个单盲随机研究结果	The International Journal of Lower Extremity Wounds	The International Journal of Lower Extremity Wounds Volume 7 Number 2 June 2008 82-87
Tentolouris N, Voulgari C, Liatis S, Kokkinos A, Eleftheriadou I, Makrilakis K, Marinou K, Katsilambros N.1st Department of Propaeudic Medicine, Athens University Medical School, Laiko General Hospital, Athens, Greece "Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual testneuropad correlates with foot ulceration in diabetes" 使用可视欧米诺测定贴测定的皮肤湿度与糖尿病足溃疡相关	Diabetes Care	Diabetes Care. 2010 May;33(5):1112-4.
Kamenov ZA, Petrova JJ, Christov VG. Clinic of Neurology, Alexandrovska University Hospital, Medical University - Sofia, Bulgaria "Diagnosis of diabetic neuropathy using simplesomatic and a new autonomic (neuropad) tests in the clinical practice." 在临床应用中使用简单的用于肢体的以及新型自主神经测试（欧米诺）来诊断糖尿病神经病变	Experimental & Clinical Endocrinology	Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010 Apr;118(4):226-33.
Freitas C, Carvalho A, Melo-Rocha G, Amaral C, Pinto S, Guimarães R, Neto H, Suassun J, Mures J, Gonçalves I, Martins J, Doraz J, Carvalho R, Borges F.Serviços de Endocrinologia, Hospital de Santo António, Porto. "The Neuropad test in the screening of peripheral neuropathy in diabetic patients" 欧米诺对糖尿病周围神经病变筛查的作用	Acta Medical Portuguesa	Acta Med Port. 2009 Nov-Dec;22(6):729-34.
Papanas N, Demetriou M, Katsiki N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Gioka T, Kotsiou S, Maltezos E, Mikhailidis DP. "Increased serum levels of uric acid are associated with sudomotor dysfunction in subjects with type 2 diabetes mellitus." 2型糖尿病患者尿酸血清水平增加与泌汗功能异常相关	Exp Diabetes Res	Exp Diabetes Res. 2011;2011:346051

Title	Journal	Details
Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Maltezos E. Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis, Dragana, Alexandroupolis, Greece "Association between foot temperature and sudomotor dysfunction in type 2 diabetes." 2型糖尿病患者足温与泌汗功能异常的相关性	Journal of Diabetes Science and Technology	Journal of Diabetes Science and Technology
Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Maltezos E. Outpatient Clinic of Obesity, Diabetes and Metabolism in the Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, Greece. "A Prospective Study on the use of the Indicator Test Neuropad(R) for the Early Diagnosis of Peripheral Neuropathy in type 2 Diabetes" 二型糖尿病周围神经病变早期诊断欧米诺®检验的应用前瞻性研究	Experimental & Clinical Endocrinology and Diabetes	Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011 Feb;119(2):122-5.
Papanas N, Paschos P, Papazoglou D, Papatheodorou K, Paletas K, Maltezos E, Tsapas A. Outpatient Clinic of Obesity, Diabetes and Metabolism in the Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece "Accuracy of the Neuropad test for the diagnosis of distal symmetric polyneuropathy in type 2 diabetes." 二型糖尿病肢体末端对称多发神经病变诊断工具欧米诺的精确度	Diabetes Care	Diabetes Care. 2011 Jun;34(6):1378-82.
Ziegler D, Papanas N, Roden M; for the GDC Study Group. Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center at the Heinrich Heine University, Leibniz Center for Diabetes Research; Department of Metabolic Diseases, University Hospital, Düsseldorf, Germany "Neuropad: evaluation of three cut-off points of sudomotor dysfunction for early detection of polyneuropathy in recently diagnosed diabetes." 欧米诺：用于新确诊糖尿病患者早期发现多发神经病变的泌汗功能障碍检测方法的3个临界点的评估	Diabetic Medicine	Diabet Med. 2011 Jun 9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03345.x. [Epub ahead of print]
Nicola Pritchard BAppSc(Optom) FAAO1, Katie Edwards PhD1, Dimitrios Vagenas PhD1, Anthony W Russell MBBS PhD2,3, Rayaz A Malik MD PhD4, Nathan Efron PhD DSc1 1. Institute of Health and Biomedical Innovation, Queensland University of Technology, 2. Department of Diabetes and Endocrinology, Princess Alexandra Hospital, 3. School of Medicine, University of Queensland, Australia 4. Division of Cardiovascular Medicine, University of Manchester and Central Manchester "Corneal sensitivity is related to established measures of diabetic peripheral neuropathy" 角膜敏感性与糖尿病周围神经病变测试方法相关	Clinical and Experimental Optometry	Clinical and Experimental Optometry Volume 95, Issue 3, pages 355-361, May 2012

Title	Journal	Details
Sanz-Corbalán1, J. L. Lázaro-Martínez1, E. García-Morales1, J. Aragón-Sánchez2, D. Carabantes-Alarcón1, Y. García-Álvarez1 1Diabetic Foot Unit, Complutense University Clinic, Madrid, Spain 2Diabetic Foot Unit, La Paloma Hospital, Las Palmas de Gran Canaria, Spain "Relationship of Limited Joint Mobility and Foot Deformities with Neurological Examination in Patients with Diabetes" 糖尿病患者关节活动受限以及足部变形与神经检查的相关性	Experimental & Clinical Endocrinology and Diabetes	Exp Clin Endocrinol Diabetes 2013; 121(04): 239-243
Karachristianou S, Papamichailis E, Sarantopoulos A, Boura P, Georgiadis G. Hypohidrosis induced by topiramate in an adult patient. 成年患者服用托吡酯引起的无汗症	Epileptic Disord.	Epileptic Disord. 2013 Jun;15(2):203-6. doi: 10.1684/epd.2013.0568.
Tomešová J, Gruberová J, Lacigová S, Čechurová D, Jankovec Z, Rusavy Z. Differences in skin microcirculation on the upper and lower extremities in patients with diabetes mellitus: relationship of diabetic neuropathy and skin microcirculation. 糖尿病患者上肢和下肢皮肤微循环差异：糖尿病神经病变和皮肤微循环的关系	Diabetes Technol Ther.	Diabetes Technol Ther. 2013 Nov;15(11):968-75. doi: 10.1089/dia.2013.0083. 2013 Aug 21
Tsapas A, Liakos A, Paschos P, Karagiannis T, Bekian E, Tentolouris N, Boura P. A simpleplaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. 筛查糖尿病神经病变的简单测定贴：诊断测试准确性系统回顾和元分析	Metabolism.	Metabolism. 2014 Apr;63(4):584-92. doi: 10.1016/j.metabol.2013.11.019. Dec 7. Review
Manes C, Papanas N, Exiara T, Katsiki N, Papantoniou S, Kiriaki E, Tsotoulidis S, Kefalogiannis N, Maltezos E. The indicator testNeuropad in the assessment of small and overall nerve fibredysfunction in patients with type 2 diabetes: a largemulticentre study. 欧米诺测定贴对小纤维和大纤维障碍评估：大型多中心研究	Exp Clin Endocrinol Diabetes.	Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014 Mar;122(3):195-9. doi: 10.1055/s-0034-1367061. 2014 Mar 18
Ponirakis G, Petropoulos IN, Fadavi H, Alam U, Asghar O, Marshall A, Tavakoli M, Malik RA. The diagnostic accuracy of Neuropad® for assessing largeand small fibrediabetic neuropathy. 欧米诺用于诊断大小纤维糖尿病神经病变的准确性	Diabetic Medicine	Diabet Med. 2014 Jun 26. doi: 10.1111/dme.12536

Title	Journal	Details
Fukashi Ishibashi*, Rie Kojima, Asami Kawasaki, Emi Yamanaka, Aiko Kosaka, Harumi Uetake Ishibashi Clinic, Hiroshima, Japan Correlation between sudomotor function, sweat gland duct size and corneal nerve fiber pathology in patients with type 2 diabetes mellitus 2型糖尿病患者泌汗功能、汗腺管大小和角膜神经纤维病理的相关性	Journal of Diabetes Investigation	Diabetes Invest Vol. 5 No. 5 September 2014
Georgios Ponirakis,^{1,2} Hassan Fadawi,² Ioannis N. Petropoulos,^{1,2} Shazli Aami,² Maryam Ferdousi,² Mohammad A. Dabbah,^{1,2} Ahmad Kheyami,² Uzman Alam,² Omar Asghar,² Andrew Marshall,² Mitra Tavakoli,² Ahmed Al-Ahmar,² Saad Javed,² Maria Jeziorska,² and Rayaz A. Malik^{1,2} ¹Research Division, Weill Cornell Medical College in Qatar, Qatar Foundation, P.O. Box 24144, Education City, Doha, Qatar ²Institute of Human Development, Centre for Endocrinology & Diabetes, Faculty of Medical and Human Sciences, University of Manchester and NIHR/Wellcome Trust Clinical Research Facility, Manchester M13 9NT, UK ³Roke Manor Research Ltd, Old Salisbury Lane, Romsey, Hampshire SO51 0ZN, UK Automated Quantification of Neuropad Improves Its Diagnostic Ability in Patients with Diabetic Neuropathy 欧米诺自动定量作用改善了其对糖尿病神经病变患者诊断能力	Journal of Diabetes Research	Volume 2015, Article ID 847854, 7 pages http://dx.doi.org/10.1155/2015/847854
Mendivil CO, Kattah W, Orduz A, Tique C, Cárdenas JL, Patiño JE Neuropad for the detection of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes 欧米诺对2型糖尿病患者心血管自主神经病变的检测	Journal Diabetes Complications	2016 Jan-Feb;30(1):93-8
AT Alahmar Quantitative sensory testing in type 1 diabetic patients with painful and painless diabetic neuropathy 对疼痛和无痛感的1型糖尿病神经病变患者的定量感觉测试	Disease and Molecular Medicine, 2016	2016

neuropad®

欧米诺康™足部修复泡沫

糖尿病患者足部修复的优秀工具



- 病理性干性糖尿病足（欧米诺测试结果为异常）修复和管理的有效方法。
- 糖尿病患者足部溃疡预防以及常规足部护理。
- 使用效果好（86%患者使用感觉舒适，88%患者认为皮肤吸收快，91%患者认为感觉不油腻）。
- 平均治疗7天可以看到明显改善。
- 不含石蜡、凡士林、羊毛脂，不会导致粉刺。



生产企业：德国miro Verbandstoffe GmbH
中国总代理：重庆诺思达医疗器械有限公司
地址：重庆市九龙坡区创龙北路1号隆鑫西城汇9幢7-1
电话：13883088518 023-68821028
邮箱：cqxxb518@126.com
网址：www.norsda.com

